

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, substitut de tissu vivant.

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

### **2.1 Description générale**

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

### **2.2 Composition qualitative et quantitative**

Holoclar est composé d'un feuillet transparent circulaire de 300 000 à 1 200 000 cellules épithéliales cornéennes humaines autologues viables (79 000 – 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>), incluant en moyenne 3,5 % (0,4 à 16 %) de cellules souches limbiques, des cellules partiellement différenciées et des cellules totalement différenciées, adhérant à un support constitué d'une couche de fibrine transparente de 2,2 cm de diamètre, et conservées dans un milieu de transport.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Substitut de tissu vivant

Feuillet circulaire transparent de cellules épithéliales cornéennes.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des patients adultes souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère (définie par la présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée, avec atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée), unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques. Un minimum de 1 à 2 mm<sup>2</sup> de limbe non endommagé est nécessaire pour la biopsie.

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

Ce médicament est réservé à un usage autologue.

Holoclar ne doit être administré que par un chirurgien formé et qualifié et son usage est réservé au milieu hospitalier.

#### Posologie

La quantité de cellules à utiliser dépend de la taille (surface en cm<sup>2</sup>) de la surface de la cornée.

Chaque préparation d'Holoclar contient une dose individuelle de traitement avec un nombre suffisant de cellules pour couvrir la surface entière de la cornée. La dose recommandée d'Holoclar est de 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, correspondant à 1 cm<sup>2</sup> de produit/cm<sup>2</sup> de lésion. Chaque préparation d'Holoclar est destinée à un traitement unique. Le traitement peut être renouvelé si le médecin traitant l'estime nécessaire.

L'implantation doit être suivie d'un programme de traitement antibiotique et anti-inflammatoire approprié, suivant les recommandations du médecin (voir rubrique 4.4).

#### *Populations particulières* *Personnes âgées*

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Holoclar chez les personnes âgées. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée (voir rubriques 4.8 et 5.1).

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'Holoclar chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Holoclar chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### Mode d'administration Pour implantation.

L'ensemble des détails techniques des procédures associées à l'implantation d'Holoclar est fourni dans le manuel éducationnel.

#### *Biopsie*

Une biopsie de 1 à 2 mm<sup>2</sup> de limbe non endommagé est nécessaire à la fabrication d'Holoclar. La biopsie est réalisée sous anesthésie locale. L'œil fait l'objet d'un lavage de la surface oculaire avec une solution saline équilibrée stérile pour irrigation oculaire et est suivi du détachement de la conjonctive du limbe pour exposer le site cornéen de prélèvement de la biopsie. Une incision de 2 x 2 mm est effectuée pour prélever la biopsie. La biopsie est placée dans un tube à essai stérile fourni contenant le milieu de transport. La biopsie doit être réceptionnée par le fabricant dans les 24 heures qui suivent le prélèvement.

#### Traitement post-biopsie

Une prophylaxie appropriée avec un traitement antibiotique doit être administrée après la biopsie.

Dans certains cas, il est possible que les cellules souches limbiques provenant du patient ne soient pas amplifiables ou que les critères de libération ne soient pas remplis en raison de la qualité médiocre de la biopsie, des caractéristiques du patient ou d'un défaut de fabrication. Par conséquent, il peut arriver qu'Holoclar ne puisse pas être implanté. Le chirurgien sera informé le plus tôt possible dans le processus et devra alors choisir un traitement alternatif pour le patient concerné.

#### *Implantation*

Holoclar est exclusivement destiné à la régénération des cellules souches limbiques autologues, en conformité avec l'indication thérapeutique approuvée, et doit être implanté en conditions aseptiques conjointement à une péritomie limbique, une incision de la conjonctive et une excision du tissu fibrovasculaire cornéen pour la préparation de la zone défectueuse. Ensuite, l'insert est mis en place sous la conjonctive incisée. L'insert en excès est découpé et les bords sont recouverts par la conjonctive et cousus à l'aide de 2 ou 3 points de sutures en vicryl ou en soie de 8/0 afin de former un scellement physique de la lésion et de sécuriser l'implant. Les paupières sont maintenues fermées sur l'insert à l'aide d'une bande steri-strip.

L'implantation d'Holoclar est généralement réalisée sous anesthésie locale rétrobulbaire ou parabolbaire. Les autres techniques anesthésiques peuvent être réalisées à la discrétion du chirurgien.

#### Traitement post-opératoire

Un protocole approprié de traitement prophylactique antibiotique et anti-inflammatoire topique et systémique doit être administré après l'implantation.

Le protocole suivant est suggéré : la doxycycline 100 mg en comprimés deux fois par jour (ou amoxicilline 500 mg deux fois par jour) et la prednisone par voie orale à la dose quotidienne de 0,5 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 25 mg) par jour doivent être administrées pendant 2 semaines à compter du jour de l'intervention chirurgicale. L'administration de l'antibiotique systémique doit être arrêtée après 2 semaines et la dose quotidienne de prednisone réduite à 0,25 mg/kg (maximum 12,5 mg) par jour pendant 1 semaine, jusqu'à 0,125 mg/kg (maximum 5,0 mg) par jour pendant la semaine suivante puis arrêtée.

Deux semaines après l'intervention chirurgicale, un traitement topique par corticoïde doit être instauré avec un collyre de dexaméthasone 0,1 % sans conservateur, à raison de 1 goutte trois fois par jour pendant 2 semaines, puis réduit à 1 goutte deux fois par jour pendant 1 semaine et 1 goutte par jour pendant une semaine supplémentaire. Le traitement par corticoïde topique peut être poursuivi en cas d'inflammation oculaire persistante.

L'implantation doit être suivie d'un programme de surveillance approprié.

Pour des informations sur la préparation et la manipulation d'Holoclar, se reporter à la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au sérum bovin et aux cellules murines 3T3-J2.

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

#### Général

Holoclar est un produit autologue et ne doit en aucun cas être implanté chez une autre personne que le donneur.

Holoclar contient des cellules fibroblastiques murines 3T3 irradiées à doses létales et peut contenir des traces de sérum de veau fœtal. Les patients présentant une sensibilité connue aux souris ou au sérum de veau fœtal ne doivent pas être traités (voir rubrique 4.3).

#### Précautions d'emploi

Une mauvaise position de la paupière, une cicatrice conjonctivale avec raccourcissement du cul-de-sac, une anesthésie cornéenne et/ou une anesthésie conjonctivale ou une hypoesthésie sévère, un ptérygium et une sécheresse oculaire sévère, observés de manière concomitante sont d'éventuels facteurs de complications. Lorsque cela est possible, les problèmes oculaires concomitants doivent être corrigés préalablement à l'implantation d'Holoclar.

Le traitement des patients souffrant d'une inflammation oculaire aiguë ou d'une infection doit être reporté jusqu'au rétablissement dûment documenté car l'inflammation peut compromettre la réussite du traitement.

La procédure d'implantation d'Holoclar comprend l'utilisation d'antibiotiques et de corticoïdes (voir rubrique 4.2). Pour toute information pertinente sur la sécurité, les médecins doivent consulter le RCP de ces médicaments.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les collyres contenant du chlorure de benzalkonium et/ou d'autres conservateurs doivent être évités. Le chlorure de benzalkonium (ainsi que d'autres composés d'ammonium quaternaire) est cytotoxique et les collyres contenant ce conservateur peuvent endommager l'épithélium cornéen nouvellement régénéré. Les autres agents cytotoxiques doivent être évités.

Aucune interaction n'a été rapportée entre Holoclar et les traitements post-biopsie/post-opératoire suggérés dans la rubrique 4.2.

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

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Holoclar chez la femme enceinte.

Il n'existe pas d'études effectuées chez l'animal sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, compte tenu de la nécessité du traitement pharmacologique post-opératoire, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Holoclar pendant la grossesse.

##### Allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'implantation d'Holoclar pendant l'allaitement.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets d'Holoclar sur la fertilité.

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

En raison de la nature chirurgicale de la procédure utilisée, l'implantation d'Holoclar a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, suite à l'implantation d'Holoclar, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines doivent être restreintes et les patients doivent suivre les conseils de leur médecin traitant.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves sont la perforation de la cornée et la kératite ulcéreuse qui peuvent survenir dans les 3 mois suivant l'implantation d'Holoclar et qui sont liées à l'instabilité de l'épithélium cornéen, et la syncope vasovagale survenant au cours du premier jour suivant l'intervention chirurgicale en raison de la douleur oculaire. Les effets indésirables les plus fréquents sont les affections oculaires. Les effets liés à l'intervention chirurgicale les plus fréquents ont été l'hémorragie conjonctivale (5 %) qui apparaît surtout au cours du premier jour suivant l'intervention chirurgicale, généralement d'intensité légère, et qui disparaissent en quelques jours sans traitement.

##### Liste classée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients implantés par Holoclar figurent dans le tableau. Les catégories suivantes servent à classer les effets indésirables par fréquence de survenue : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection de la cornée	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Syncope vasovagale	Peu fréquent
Affections oculaires	Blépharite	Très fréquent
	Hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, déficit d'épithélium cornéen, douleur oculaire, glaucome/élévation de la pression intraoculaire, kératite ulcéreuse	Fréquent
	Adhérence conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, œdème de la cornée, perforation de la cornée, irritation oculaire, photophobie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hémorragie sous-cutanée	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Métaplasie de l'implant	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rupture de la suture	Peu fréquent

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

La blépharite (10,5 %) et le déficit d'épithélium cornéen (3,5 %) ont été les effets indésirables individuels non liés à l'intervention chirurgicale les plus fréquents. Le glaucome (3,5 %) a été l'effet indésirable lié au traitement par corticoïde le plus fréquent (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les notifications de glaucome incluaient des effets indésirables relatifs à la pression intraoculaire.

#### Population pédiatrique

Il n'existe pas de données sur la sécurité d' Holoclar chez les enfants âgés de 0 à 7 ans et seulement des données limitées chez les patients âgés de 8 à 17 ans. Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques inclus dans les essais HLSTM01 (âgés de 13, 14 et 16 ans) et HLSTM02 (âgés de 8 et 14 ans) n'a pas été différent de celui de la population adulte.

#### Personnes âgées

Il existe des données limitées chez les patients âgés (n=12, >65 ans) et très âgés (n= 2, 75 à 84 ans).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, autres médicaments ophtalmologiques,  
Code ATC : S01XA19

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action d'Holoclar est le remplacement de l'épithélium cornéen et des cellules souches limbiques perdues chez les patients dont le limbe a été détruit par une brûlure oculaire. Au cours du processus de réparation de la cornée, les cellules souches implantées sont destinées en partie à se multiplier, se différencier et migrer pour régénérer l'épithélium de la cornée, ainsi qu'à maintenir un réservoir de cellules souches pouvant régénérer de manière continue l'épithélium de la cornée.

Aucune étude pharmacodynamique conventionnelle n'a été réalisée pour Holoclar.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du médicament a été évaluée dans une étude de cohorte, rétrospective, multicentrique, de série de cas, non contrôlée, menée chez 106 patients (étude HLSTM01) des deux sexes, traités pour la présence d'une déficience en cellules souches limbiques (DCSL) modérée à sévère. La DCSL modérée à sévère a été définie en fonction de l'envahissement d'au moins deux quadrants de la surface de la cornée par des néovaisseaux superficiels. Un total de 104 patients, âgés de 13 à 79 ans (moyenne 46,8 ans) ont été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité. Au moment de l'implantation du produit, la durée moyenne de la maladie depuis la lésion était de 18 ans (médiane de 10 ans), 99 % des patients présentaient une opacité de la cornée et 90 % d'entre eux présentaient une altération de la vue sévère ( $1/10^{\text{ème}}$  ou moins sur le tableau de Snellen). L'évaluation de la réussite de la procédure a reposé sur la présence d'un épithélium cornéen stable (c'est-à-dire, l'absence de défauts épithéliaux) sans récurrence significative de néovascularisation (pas plus d'un quadrant sans atteinte de la cornée centrale) à 12 mois post-intervention. Un total de 75 (72,1 %) traitements réussis a été rapporté. Ces résultats ont été confirmés par une analyse de sensibilité dans laquelle la néovascularisation superficielle a été évaluée en aveugle par un évaluateur indépendant à partir des photos des yeux des patients pris avant et après l'implantation d'Holoclar.

Des paramètres supplémentaires pertinents sur le plan clinique ont été évalués en tant que critères de jugement secondaires.

Le pourcentage des patients présentant des symptômes (douleur, brûlure ou photophobie) a significativement diminué depuis la phase pré-chirurgicale (40 patients avec au moins un symptôme ; 38,5 %) jusqu'à un an après la procédure (12 patients ; 11,5 %).

Cinquante et un patients (49,0 %) ont montré une amélioration de leur acuité visuelle d'au moins une ligne complète sur le tableau de Snellen (ou d'une catégorie pour les cas ayant une altération sévère). Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de l'acuité visuelle était plus élevé chez les patients sans cicatrice du stroma cornéen (15/18 patients, 83,3 %) que chez ceux avec une cicatrice (36/81 patients, 44,4 %). Lorsque les valeurs des catégories d'acuité visuelle ont été converties en logarithme de l'angle minimum de résolution (LogMAR), 47 % des cas (40 sur 85 n'ayant pas de valeurs manquantes) ont montré une amélioration égale ou supérieure à l'équivalent de 3 lignes de Snellen.

Cinquante-sept patients ont fait l'objet d'une kératoplastie après l'implantation du produit avec un taux de réussite de 42,1 % (N=24) un an après la transplantation de la cornée (c'est-à-dire, avec un épithélium cornéen stable sans récurrence significative de néovascularisation).

#### Personnes âgées

L'étude HLSTM01 a inclus un total de sept patients (6,7 % de la population de l'étude) âgés de 65 ans ou plus au début de l'étude et sept patients supplémentaires (24,1 %) ont été inclus dans HLSTM02. Même si l'étude est limitée en termes de nombre de sujets, les données issues de ces deux études ont montré un taux de réussite d'environ 70 % des cas traités au sein de la population des personnes âgées. Ce taux d'efficacité est semblable à celui observé pour l'ensemble des patients traités.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Holoclar dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la déficience en cellules souches limbiques causée par une brûlure oculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le produit est implanté localement.

La nature et l'utilisation clinique prévues pour Holoclar sont telles que les études conventionnelles sur la pharmacocinétique, l'absorption, la biotransformation et l'élimination ne s'appliquent pas. L'analyse immunohistochimique de cornée prélevée lors de la kératoplastie réalisée sur les patients après le traitement par Holoclar, a démontré que les cellules souches greffées constituent une couche normale d'épithélium cornéen stratifié, qui ne migre pas ou n'envahit pas les structures oculaires basales.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques ont été limitées à l'analyse *in vitro* du caractère tumorigène des cultures de cellules humaines autologues. Ces analyses comprennent le caryotype des cellules, la croissance cellulaire dans l'agar mou et la prolifération dépendante de facteurs de croissance. Les études *in vitro* n'ont pas mis en évidence de croissance indépendante de l'ancrage cellulaire indicatrice du pouvoir tumorigène.

Les résultats des deux études cliniques rétrospectives ont démontré la sécurité clinique d'Holoclar.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement ne sont pas considérées comme pertinentes, étant donné la nature et l'utilisation clinique prévue du produit autologue.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Milieu de transport (Milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine)  
Support de fibrine.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité avec Holoclar, ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments au cours de la période post-chirurgicale jusqu'à ce que l'intégrité de l'épithélium cornéen soit complètement restaurée. Les exceptions comprennent les antibiotiques non topiques utilisés en prophylaxie et les corticoïdes utilisés pendant la période post-opératoire immédiate.



### **6.3 Durée de conservation**

36 heures.

Holoclar doit être implanté au plus tard 15 minutes après l'ouverture du conditionnement primaire.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température comprise entre 15°C et 25°C

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler

Ne pas exposer aux rayonnements (par exemple, rayons X)

Ne pas stériliser

Conserver le conditionnement primaire en acier soigneusement fermé à l'abri de toute contamination bactérienne, fongique et virale.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe**

Holoclar est fourni en dose individuelle de traitement contenue dans un récipient (conditionnement primaire) muni d'un bouchon à vis. Chaque récipient contient 3,8 cm<sup>2</sup> d'épithélium cornéen humain autologue adhérent à un support de fibrine et conservé dans un milieu du transport.

Ce récipient est placé dans un conditionnement secondaire en plastique lui-même placé dans un sachet en plastique scellé et stérile. Le sachet scellé est placé dans une boîte isotherme, non stérile, destinée au transport d'organes, munie d'une sonde relevant la température. La boîte isotherme est ensuite placée dans un sac de transport à fermeture zip.

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

Holoclar est réservé à un usage autologue.

Avant l'implantation, vérifier la concordance entre le nom du patient et les identifiants du patient/donneur sur le bon d'expédition et sur le récipient du produit avant l'implantation.

Toute agitation, retournement ou autre stress mécanique du récipient d'Holoclar doivent être évités.

Voir le matériel éducationnel pour plus d'informations.

Holoclar ne doit pas être stérilisé.

Le récipient son système de fermeture doivent être attentivement examinés pour vérifier l'absence de défauts. Si le conditionnement primaire d'Holoclar a été endommagé, l'aspect visuel du produit a changé ou des particules sont visibles, le produit ne doit pas être utilisé et doit être retourné au fabricant. Si le relevé de température de la boîte isotherme n'est pas conforme aux conditions de conservation, contacter le fabricant.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Chiesi Farmaceutici SPA,

Via Palermo 26/A,

43122, Parma,

Italie

Téléphone : +3905212791

fax : +390521 774468

E-Mail: info@chiesigroup.com

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/987/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17/02/2015

Date de dernier renouvellement: 11/12/2017

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE  
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION  
DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE  
MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION  
SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-  
AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Les mesures additionnelles de minimisation du risque suivantes sont nécessaires à une utilisation sûre et efficace du médicament :

Matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé visant à fournir une formation sur l'utilisation appropriée du médicament et à minimiser les risques, traitant des principaux éléments concernant :

- la sélection des patients
- la traçabilité des patients et l'utilisation d'identifiants
- la biopsie, l'implantation et les soins de suivi
- l'utilisation contre-indiquée de collyres contenant du chlorure de benzalkonium
- le risque de glaucome et de blépharite
- l'encouragement à l'inscription au registre
- la notification des effets secondaires suspectés

Le matériel éducationnel doit également comprendre un manuel éducationnel et un programme de formation qui intégrera une vérification de la bonne compréhension des médecins de la formation fournie.

Matériel éducationnel pour les patients et/ou les soignants traitant des principaux éléments suivants :

- l'utilisation contre-indiquée de collyres contenant du chlorure de benzalkonium
- les effets secondaires du traitement post-transplantation avec des antibiotiques et des stéroïdes
- l'information des patients sur l'existence du registre
- la notification des effets secondaires suspectés

#### **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude interventionnelle non contrôlée, multinationale, multicentrique, prospective, en ouvert (HLSTM03) destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une greffe autologue de cellules souches limbiques cultivées en vue du rétablissement de l'épithélium cornéen chez les patients souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques causée par des brûlures oculaires	REA final décembre 2020

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**SAC À FERMETURE ZIP**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, substitut de tissu vivant.

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Holoclar est composé d'un feuillet transparent circulaire de 300 000 à 1 200 000 cellules épithéliales cornéennes humaines autologues viables (79 000 – 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>), incluant en moyenne 3,5 % (0,4 à 16 %) de cellules souches limbiques, des cellules partiellement différenciées et des cellules totalement différenciées, adhérent à un support constitué d'une couche de fibrine transparente de 2,2 cm de diamètre et conservées dans un milieu de transport.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Milieu de transport (Milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine).  
Support de fibrine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Substitut de tissu vivant.  
Feuillet circulaire transparent de cellules épithéliales cornéennes.

Chaque récipient contient 3,8 cm<sup>2</sup> de cellules épithéliales cornéennes humaines autologues adhérent à un support de fibrine et conservé dans un milieu de transport.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

A usage unique seulement.  
Lire la notice avant utilisation.  
Pour implantation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Matériel biologique potentiellement infecté.



Manipuler avec précaution, éviter toute agitation, retournement ou autre stress mécanique.  
Réservé à l'usage autologue.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température comprise entre 15°C et 25°C  
Conserver le conditionnement primaire en acier soigneusement fermé à l'abri de toute contamination bactérienne, fongique et virale  
Ne pas congeler  
Ne pas stériliser  
Ne pas exposer aux rayonnements (par exemple, rayons X)  
Chaque lot est expédié dans une boîte isotherme à température contrôlée pour transport d'organe.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être retourné au fabricant.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/987/001

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

LOT :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<Sans objet.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

<Sans objet.>

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**SAC EN PLASTIQUE (TERTIAIRE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup> substitut de tissu vivant.

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE (S)**

Ce produit contient des cellules d'origine humaine.

Holoclar est composé d'un feuillet transparent circulaire de 300 000 à 1 200 000 cellules épithéliales cornéennes humaines autologues viables (79 000 – 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>), incluant en moyenne 3,5 % (0,4 à 16 %) de cellules souches limbiques, des cellules partiellement différenciées et des cellules totalement différenciées, adhérent à un support constitué d'une couche de fibrine transparente de 2,2 cm de diamètre et conservées dans un milieu de transport.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Milieu de transport (Milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine)

Support de fibrine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Substitut de tissu vivant.

Feuillet circulaire transparent de cellules épithéliales cornéennes.

Chaque récipient contient 3,8 cm<sup>2</sup> de cellules épithéliales cornéennes humaines autologues adhérent à un sur un support de fibrine et conservé dans un milieu de transport.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

Pour implantation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Matériel biologique potentiellement infecté.  
Manipuler avec précaution, éviter toute agitation, retournement ou autre stress mécanique.  
Réservé à l'usage autologue.

#### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : Jour / Mois / Année  
À : Heure / Minute (HEC)

#### **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C  
Conserver le conditionnement primaire en acier soigneusement fermé à l'abri de toute contamination bactérienne, fongique et virale  
Ne pas congeler  
Ne pas stériliser  
Ne pas exposer aux rayonnements (par exemple, rayons X)  
Chaque lot est expédié dans une boîte isotherme à température contrôlée pour transport d'organe.

#### **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être retourné au fabricant.

#### **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

#### **12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/987/001

#### **13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot :  
Prénom et nom du patient :  
Date de naissance du patient :

#### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

#### **15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<Sans objet.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

<Sans objet.>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**RÉCIPIENT MINI D'UN BOUCHON À VIS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Holoclar

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : Jour / Mois / Année  
À : Heure / Minute (HEC)

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot:

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

TAMM : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Holoclar 79 000 à 316 000 cellules/cm<sup>2</sup>, substitut de tissu vivant.**

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre chirurgien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre chirurgien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ? :**

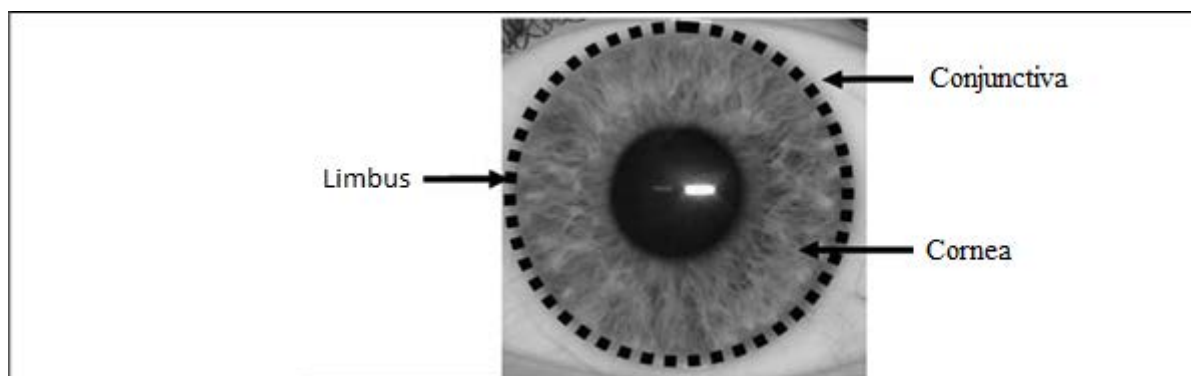
1. Qu'est-ce qu'Holoclar et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Holoclar
3. Comment Holoclar est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment Holoclar est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Holoclar et dans quel cas est-il utilisé ?**

Holoclar est un médicament utilisé pour remplacer les cellules endommagées de la cornée (la couche transparente qui recouvre l'iris de couleur à l'avant de l'œil) comprenant des cellules limbiques qui, normalement, aident à maintenir votre œil en bonne santé.

Holoclar est composé d'une couche de vos propres cellules qui ont été amplifiées (amplification *ex vivo*) à partir d'un échantillon de cellules limbiques prélevées dans votre œil au cours d'une petite intervention chirurgicale appelée biopsie. Chaque préparation d'Holoclar est fabriquée individuellement et destinée à un traitement unique, bien que les traitements puissent être répétés. Les cellules utilisées pour fabriquer Holoclar sont des cellules limbiques autologues :

- **Autologue** signifie qu'il s'agit de vos propres cellules.
- Le **limbe** fait partie de l'œil. C'est le bord qui entoure le centre coloré (iris) de l'œil. L'image montre où se situe le limbe de l'œil.
- Le limbe contient les **cellules limbiques** qui aident normalement à maintenir l'œil en bonne santé et certaines de ces cellules sont des **cellules souches** qui peuvent former de nouvelles cellules. Ces nouvelles cellules peuvent remplacer les cellules endommagées de votre œil.





L'implantation d'Holoclar est réalisée pour réparer la surface endommagée de l'œil chez l'adulte. Lorsque l'œil est sérieusement endommagé par des brûlures physiques ou chimiques, de nombreuses cicatrices peuvent apparaître et le limbe peut être endommagé. Les lésions du limbe empêchent la cicatrisation normale, ce qui signifie que vos lésions oculaires ne sont jamais correctement réparées.

En prélevant quelques cellules limbiques saines, une nouvelle couche de cellules saines est amplifiée dans le laboratoire sur un support de fibrine, une protéine échafaudage. Cette couche de tissu est ensuite implantée dans la cornée endommagée par un chirurgien, ce qui aide votre œil à cicatriser normalement.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Holoclar ?**

### **Holoclar ne doit pas être administré :**

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou au sérum bovin et aux cellules murines.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre chirurgien avant l'administration d'Holoclar.

Holoclar est préparé individuellement à partir de vos propres cellules qui sont donc compatibles avec vous, et ne doit jamais être administré à une autre personne que vous-même.

Si vous avez une infection oculaire aiguë ou un gonflement oculaire, les yeux rouges (enflammés), votre traitement doit être reporté jusqu'à votre rétablissement.

Deux composants d'origine animale sont utilisés lors de la fabrication d'Holoclar. L'un est le sérum de veau fœtal issu des bovins et il est utilisé pour aider à la prolifération de vos cellules. L'autre composant est un type particulier de cellules murines inactivées qui est utilisé pour la culture de vos cellules limbiques. Si vous êtes allergique à l'un de ces composants, ce médicament ne vous sera pas administré (voir ci-dessus « Holoclar ne doit pas être administré »).

Si vos yeux présentent l'un des problèmes suivants, vous devez être traité avant l'administration de ce médicament :

- Paupières inégales
- Cicatrices de la conjonctive (la couche protectrice recouvrant le blanc des yeux) avec des lésions au niveau de la jonction avec l'intérieur des paupières (raccourcissement du cul-de-sac)
- Incapacité de vos yeux à ressentir la douleur (anesthésie de la cornée ou de la conjonctive ou une hypoesthésie)
- Croissance de la conjonctive sur la cornée (ptérygium)
- Sécheresse oculaire sévère.

### **Autres cas dans lesquels Holoclar ne peut pas être administré**

Même si le chirurgien a déjà prélevé un petit échantillon de cellules limbiques (une biopsie) nécessaire pour obtenir le médicament, il est possible que l'implantation d'Holoclar ne puisse pas être réalisée. Tel sera le cas si la qualité de la biopsie n'est pas suffisante pour produire Holoclar, si les cellules n'ont pas pu être

amplifiées en laboratoire ou si les cellules amplifiées ne répondent pas aux exigences de qualité. Votre chirurgien vous informera à ce sujet.

### **Enfants et adolescents**

Seul un petit nombre d'enfants ont été traités jusqu'à présent, l'utilisation sûre et efficace de ce médicament chez les enfants n'est donc pas connue.

### **Problèmes rénaux et hépatiques**

Si vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale, veuillez consulter votre chirurgien avant le début du traitement.

### **Autres médicaments et Holoclar**

Certains collyres contiennent un conservateur appelé « chlorure de benzalkonium ». Ce composant peut endommager les cellules qui constituent Holoclar. Ne pas utiliser de collyres contenant du chlorure de benzalkonium et/ou d'autres conservateurs. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte, le traitement par ce médicament doit être reporté.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Holoclar est implanté sur l'œil par chirurgie et cela aura une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, il faut s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines suite à l'implantation d'Holoclar dans l'œil pendant la période indiquée par le chirurgien. Suivez les conseils de votre chirurgien.

## **3. Comment Holoclar est-il administré ?**

Holoclar ne peut être prescrit et implanté que par un chirurgien ophtalmologue dans un hôpital. Le traitement par Holoclar est une procédure en deux étapes.

### **Visite 1 : Prélèvement de la biopsie**

Lors de la première visite, le chirurgien effectuera une biopsie, qui consiste à retirer une très petite quantité de tissu contenant des cellules limniques (dans votre œil). Le chirurgien vous administrera des gouttes oculaires avant la biopsie pour anesthésier votre œil et prélever la biopsie par chirurgie. Cette biopsie sera alors utilisée pour fabriquer Holoclar. Après le prélèvement de la biopsie, le chirurgien vous prescrira un traitement antibiotique pour réduire le risque d'infection. Cela prendra quelques semaines pour produire Holoclar.

### **Visite 2 : Implantation d'Holoclar**

Lors de la deuxième visite, le chirurgien :

- Anesthésiera votre œil
- Retirera la surface endommagée de la cornée
- La remplacera par Holoclar

Le jour de l'intervention chirurgicale, le chirurgien anesthésiera votre œil et fixera le bord de votre nouvelle cornée avec des points de suture pour s'assurer qu'Holoclar reste en place. Votre paupière sera maintenue fermée par une bande adhésive pendant trois jours et vous porterez un bandage sur votre œil pendant les 10 à 15 jours qui suivent l'implantation.

Après l'intervention chirurgicale, il vous sera prescrit des médicaments en vue d'assurer une guérison complète : des antibiotiques pour réduire le risque d'infection et des stéroïdes pour réduire le gonflement et

l'irritation. Il est **très** important que vous preniez tous les médicaments prescrits par le chirurgien, sinon le traitement par Holoclar peut ne pas fonctionner.

Lisez les notices de chaque médicament que vous recevez pour plus d'informations sur ces médicaments.

Demandez plus d'informations à votre chirurgien si vous avez d'autres questions sur le traitement par Holoclar.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables affectent les yeux, dont certains sont causés par l'intervention chirurgicale. La plupart des effets indésirables sont légers et disparaissent en quelques semaines après l'intervention chirurgicale.

Les effets indésirables les plus graves sont les problèmes avec la cornée (érosion) et la perforation de la cornée, qui peut survenir dans les 3 mois suivant l'implantation d'Holoclar. Dans ce cas, veuillez contacter votre chirurgien.

**Très fréquent** : affecte plus de 1 personne sur 10

- Inflammation des paupières (blépharite)

**Fréquent** : affecte 1 à 10 personnes sur 100

- Saignement autour du site opératoire où Holoclar a été inséré
- Problèmes avec la cornée (érosion)
- Augmentation de la pression oculaire (glaucome)
- Douleur oculaire
- Inflammation de la cornée

**Peu fréquent** : affecte 1 à 10 personnes sur 1000

- Affections oculaires - paupière collée, yeux injectés de sang, gonflement de l'œil, perforation de la cornée et irritation oculaire
- Sensibilité à la lumière
- Prolifération excessive autour de l'implant (métaplasie)
- Infection de la cornée
- Rupture des points de suture
- Évanouissement
- Saignement cutané de la paupière

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre chirurgien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets

indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment Holoclar est-il conservé

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

À conserver à une température comprise entre 15°C et 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.

Conservez Holoclar dans le récipient en acier et le sac en plastique jusqu'à l'intervention chirurgicale, à l'abri de toute contamination bactérienne.

Holoclar ne doit pas être exposé aux rayonnements ou stérilisé.

Comme ce médicament sera utilisé pendant l'intervention chirurgicale, le personnel hospitalier est responsable de sa conservation correcte avant et pendant son utilisation ainsi que de son élimination adéquate.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Holoclar

- La substance active est constituée de 300 000 à 1 200 000 de cellules oculaires vivantes, en moyenne 3,5 % de ces cellules sont des cellules souches. Chaque centimètre carré d'Holoclar contient de 79 000 à 316 000 cellules.
- Il y a deux excipients : l'un est la fibrine - une couche transparente de support destinée à conserver Holoclar intact, l'autre est un liquide contenant des acides aminés, des vitamines, des sels et des glucides destiné à la conservation des cellules dans le flacon appelé milieu Eagle modifié de Dulbecco supplémenté avec la L-glutamine.

### Qu'est ce qu'Holoclar et contenu de l'emballage extérieur

Holoclar est une couche de cellules destinée à l'implantation dans l'œil. Ces cellules sont maintenues vivantes dans un petit récipient stérile. Le médicament est conditionné dans plusieurs couches d'emballage qui le protègent contre les bactéries et permettent de maintenir Holoclar à une température stable pendant 36 heures, s'il est conservé à température ambiante.

Chaque paquet contient une dose individuelle de traitement suffisamment importante pour couvrir la cornée.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

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

Téléphone : +39 0521 2791

Fax : +39 0521 774468

Email : [info@chiesi.com](mailto:info@chiesi.com)

### Fabricant

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

Via Glauco Gottardi 100, 41100 Modena, Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**Б ъ л г а р и я**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Т е л . : + 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

**Ε λ λ ῶ δ α**

Chiesi Hellas AEBE  
Τ η λ : + 30 210 6179763

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:**  
(Le RCP complet sera fourni sous forme de document distinct dans la boîte de médicaments)