

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Holoclar equivalent van 79.000-316.000 cellen/cm² levend weefsel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Holoclar bestaat uit een transparant, cirkelvormig vel van 300.000 tot 1.200.000 levensvatbare, autologe, humane corneale epitheelcellen (79.000-316.000 cellen/cm²), waaronder gemiddeld 3,5% (0,4 tot 16%) limbale stamcellen en van stamcellen afkomstige transitionele, amplificerende en terminaal gedifferentieerde cellen, gehecht aan een ondersteunende fibrinelaag met een diameter van 2,2 cm en ondergedompeld in het transportmedium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Equivalent van levend weefsel.
Transparant, cirkelvormig vel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie (gedefinieerd door de aanwezigheid van neovascularisatie van de oppervlakkige cornea in ten minste twee kwadranten van de cornea, met aantasting van de centrale cornea en ernstig verstoorde gezichtsscherpte), unilateraal of bilateraal, ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog. Voor een biopsie is ten minste 1-2 mm² onbeschadigde limbus vereist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik.
Holoclar moet door een terdege opgeleid en bevoegd chirurg worden toegediend en is uitsluitend beperkt tot gebruik in een ziekenhuis.

Dosering

Het aantal cellen dat moet worden toegediend, wordt bepaald door de grootte (oppervlakte in cm²) van het oppervlak van de cornea.

Elk preparaat van Holoclar bevat een individuele behandelingsdosis met een voldoende aantal cellen waarmee het volledige oppervlak van de cornea kan worden bedekt. De aanbevolen dosis van Holoclar is 79.000-316.000 cellen/cm², overeenkomend met 1 cm² product/cm² van het letsel. Elk preparaat van Holoclar is bestemd voor een enkele behandeling. De behandeling kan worden herhaald indien de behandelend arts dit aangewezen acht.

Na de toediening moet een geschikt behandelingsschema met een antibioticum en een anti-inflammatoir middel worden gevolgd, zoals wordt aanbevolen door de arts (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Gegevens over het gebruik van Holoclar bij oudere populaties zijn beperkt. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Lever- en nierfunctiestoornis

Gegevens over het gebruik van Holoclar bij patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis zijn niet beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Holoclar bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor implantatie.

De volledige technische bijzonderheden over de procedures die gepaard gaan met het gebruik van Holoclar worden in de voorlichtingshandleiding gegeven.

Biopsie

Voor de productie van Holoclar is een biopsie van 1-2 mm² onbeschadigde limbus vereist. De biopsie wordt uitgevoerd met gebruikmaking van topicale anesthesie. Het oog ondergaat een spoeling van het oogoppervlak met steriele, gebalanceerde zoutoplossing voor irrigatie van het oog, waarna de conjunctiva van de limbus wordt losgemaakt zodat de plaats voor bioptafname van de cornea wordt blootgelegd. Er wordt een incisie gemaakt van 2 x 2 mm om het biopt te verwijderen. Het biopt wordt in het meegeleverde, steriele testbuisje geplaatst dat transportmedium bevat. De fabrikant moet het biopt binnen 24 uur na afname ontvangen.

Behandeling na biopsie

Na de biopsie moet volgens een geschikt profylactisch behandelingsschema een antibioticum worden gegeven.

In sommige gevallen is het mogelijk dat de limbale stamcellen van de donorpatiënt niet expandeerbaar zijn of dat niet wordt voldaan aan de vrijgiftecriteria, vanwege een slechte kwaliteit van het biopt, patiëntkenmerken of falen van de productie. Daarom is het mogelijk dat Holoclar niet kan worden geleverd. De chirurg zal zo vroeg mogelijk tijdens de procedure worden geïnformeerd en moet bijgevolg een alternatieve behandeling kiezen voor de patiënt.

Implantatie

Holoclar is uitsluitend bestemd voor gebruik bij regeneratie van autologe, limbale stamcellen overeenkomstig de goedgekeurde therapeutische indicatie en moet onder aseptische condities worden toegediend in combinatie met limbale peritomie, ondermijnen van de conjunctiva en excisie van het corneaal fibrovasculair weefsel ter voorbereiding van het defecte bed. Vervolgens wordt het inlegvel onder de ondermijnde conjunctiva geplaatst. Het teveel van het inlegvel wordt verwijderd en de rand wordt bedekt met de conjunctiva, waarbij 2 of 3 hechtingen van vicryl of zijde 8/0 worden aangebracht, zodat de laesie fysiek verzegeld wordt en het implantaat vastgezet. De oogleden worden over het inlegvel gesloten gehouden met een strook Steri-Strip.

Doorgaans wordt Holoclar geïmplantieerd onder lokale retrobulbaire of parabolbaire anesthesie. Andere anesthesieprocedures kunnen volgens het oordeel van de chirurg worden toegepast.

Postoperatieve behandeling

Na implantatie moet volgens een geschikt behandelingsschema een topisch en systemisch anti-inflammatoir middel en profylactische behandeling met een antibioticum worden gegeven.

Het volgende schema wordt voorgesteld: tabletten van 100 mg doxycycline tweemaal daags (of 500 mg amoxicilline tweemaal daags) en oraal prednison in een dagelijkse dosis van 0,5 mg/kg (tot een maximumdosis van 25 mg) per dag moeten gedurende 2 weken worden toegediend vanaf de dag van de chirurgische ingreep. Na 2 weken moet de toediening van een systemisch antibioticum worden stopgezet en moet de dosis prednison worden verlaagd tot 0,25 mg/kg (maximaal 12,5 mg) per dag gedurende 1 week, tot 0,125 mg/kg (maximaal 5,0 mg) per dag gedurende de daaropvolgende week en daarna worden stopgezet.

Twee weken na de chirurgische ingreep moet een behandeling met een topisch corticosteroid worden gestart met dexamethason 0,1% oogdruppels zonder conserveringsmiddel, 1 druppel driemaal daags gedurende 2 weken en daarna worden verlaagd tot 1 druppel tweemaal daags gedurende 1 week en 1 druppel eenmaal daags gedurende nog eens een week. Het topische corticosteroid kan worden gehandhaafd in geval van een aanhoudende oogontsteking.

Na de implantatie moet een geschikt schema voor monitoring worden gevolgd.

Voor informatie over de bereiding en hantering van Holoclar, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor runderserum en muriene 3T3-J2-cellen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Holoclar is een autoloog product en mag onder geen beding aan iemand anders dan de donorpatiënt worden toegediend.

Holoclar bevat letaal bestraalde, muriene 3T3-fibroblastcellen en kan sporen van foetaal runderserum bevatten. Patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor muizen of foetaal runderserum mogen niet worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Holoclar kan potentieel geïnfecteerd, biologisch materiaal bevatten, hoewel het risico klein wordt geacht en gecontroleerd wordt tijdens de productie.

Voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige malpositie van de oogleden, littekenvorming van de conjunctiva met kortere fornix, anesthesie van de cornea en/of van de conjunctiva, of ernstige hypo-esthesie, pterygium en ernstig droog oog zijn potentiële complicatiefactoren. Indien mogelijk, moeten gelijktijdige oogproblemen worden gecorrigeerd voordat Holoclar wordt geïmplantieerd.

Behandeling van patiënten met een acute oogontsteking of -infectie moet worden uitgesteld tot herstel is gedocumenteerd, aangezien een ontsteking het succes van de behandeling in gevaar kan brengen.

De toedieningsprocedure van Holoclar omvat het gebruik van antibiotica en corticosteroiden (zie rubriek 4.2). Voor relevante veiligheidsinformatie dienen artsen de SPC van deze geneesmiddelen te raadplegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere conserveringsmiddelen bevatten, moeten worden vermeden. Benzalkoniumchloride (alsook andere quaternaire ammoniumverbindingen) is (zijn) cytotoxisch en oogdruppels die dit conserveringsmiddel bevatten, kunnen het nieuw geregenereerde cornea-epitheel beschadigen. Andere cytotoxische middelen moeten worden vermeden.

Er zijn geen interacties gemeld tussen Holoclar en de behandeling na de biopsie / de postoperatieve behandeling die in rubriek 4.2 wordt voorgesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Holoclar bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek is niet beschikbaar wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Met het oog op de vereiste van de postoperatieve, farmacologische behandeling en uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Holoclar te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit voorzorg wordt Holoclar niet aanbevolen voor implantatie tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van Holoclar op de vruchtbaarheid.

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

De chirurgische aard van de onderliggende procedure voor de implantatie van Holoclar heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom moet na een behandeling met Holoclar het besturen van een voertuig en het bedienen van machines worden beperkt en moeten patiënten het advies van hun behandelend arts volgen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen zijn corneaperforatie en ulceratieve keratitis, die kunnen optreden binnen 3 maanden na implantatie van Holoclar en die verband houden met de instabiliteit van het cornea-epitheel, en vasovagale syncope die optreedt op de eerste dag na de chirurgische ingreep ten gevolge van oogpijn. De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn oogaandoeningen. De vaakst voorkomende bijwerking die verband houdt met de chirurgische procedure was conjunctivale hemorrhagie (5%), die veelal optreedt tijdens de eerste dag na de chirurgische ingreep en meestal van lichte intensiteit is en zonder behandeling binnen een paar dagen verdwijnt.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten bij wie Holoclar werd geïmplant, worden in de tabel gegeven.

De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie van optreden te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Hoornvliesinfectie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Syncope vasovagaal	Soms
Oogaandoeningen	Blefaritis	Zeer vaak
	Conjunctivale hemorrhagie, ooghemorragie, cornea-epitheel defect, oogpijn, glaucoom/intraoculaire druk verhoogd, ulceratieve keratitis	Vaak
	Conjunctivale adhesie, conjunctivale hyperemie, cornea-oedeem, corneaperforatie, oogirritatie, fotofobie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Subcutane bloeding	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Metaplasie van het implantaat	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Doorscheuren van de hechtingen	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Blefaritis (10,5%) en cornea-epitheel defect (3,5%) waren de vaakst voorkomende afzonderlijke bijwerkingen die geen verband houden met de chirurgische procedure. Glaucoom (3,5%) was de vaakst voorkomende bijwerking die beschouwd werd verband te houden met de behandeling met een corticosteroid (zie rubriek 4.2 en 4.4). Meldingen van glaucoom omvatten bijwerkingen van intraoculaire druk.

Pediatrische patiënten

Er is geen informatie over de veiligheid van Holoclar bij kinderen in de leeftijd tot 7 jaar en slechts beperkte informatie bij patiënten in de leeftijd van 8-17 jaar. Bij de pediatrische patiënten die in onderzoek HLSTM01 (leeftijd 13, 14 en 16 jaar) en HLSTM02 (leeftijd 8 en 14 jaar) zijn opgenomen, verschilde het bijwerkingenprofiel niet van dat van de volwassen populatie.

Ouderen

Er is slechts beperkte informatie bij oudere (n=12, > 65 jaar oud) en zeer oude (n= 2, 75-84 jaar oud) patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologische middelen, overige oftalmologische middelen, ATC-code: S01XA19

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het werkingsmechanisme van Holoclar is de vervanging van het cornea-epitheel en verloren limbale stamcellen bij patiënten bij wie de limbus is vernietigd door verbranding van het oog. Tijdens het herstelproces van de cornea is het de bedoeling dat de toegediende stamcellen zich gedeeltelijk vermenigvuldigen, differentiëren en migreren voor regeneratie van het cornea-epitheel, alsook handhaving van een reservoir van stamcellen die het cornea-epitheel continu kunnen regenereren.

Conventioneel, farmacodynamisch onderzoek is niet uitgevoerd voor Holoclar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van het geneesmiddel is geëvalueerd in een multicenter, niet-gecontroleerd, retrospectief cohortonderzoek met opvolging van gevallen bij 106 patiënten (HLSTM01-onderzoek) van beide geslachten, behandeld voor de aanwezigheid van een matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie (LSCD). Matig ernstige tot ernstige LSCD werd gedefinieerd als de aanwezigheid van oppervlakkige neovascularisatie in ten minste twee kwadranten van het cornea-oppervlak. In totaal werden 104 patiënten, in de leeftijd tussen 13 en 79 jaar (gemiddeld 46,8 jaar) opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse. Op het moment van toediening van het product bedroeg de gemiddelde duur van de aandoening sedert het letsel 18 jaar (mediaan 10 jaar), had 99% van de patiënten opaciteit van de cornea en had 90% van hen een ernstig verstoord gezichtsvermogen (1/10 of minder volgens de Snellen-kaart). Het succes van de procedure werd geëvalueerd op basis van de aanwezigheid van een stabiel cornea-epitheel (d.w.z. afwezigheid van epitheliale defecten) zonder significant recidief van neovascularisatie (maximaal één kwadrant zonder aantasting van de centrale cornea) 12 maanden na de ingreep. In totaal werden 75 (72,1%) behandelingen gemeld met een succesvol resultaat. Deze resultaten werden bevestigd in een gevoeligheidsanalyse, waarbij oppervlakkige neovascularisatie werd geëvalueerd door een onafhankelijke beoordelaar aan de hand van geblindeerde foto's van de ogen van patiënten die voor en na implantatie van Holoclar waren genomen.

Bijkomende klinisch relevante parameters werden geëvalueerd als secundaire werkzaamheids-evaluaties.

Het percentage patiënten met symptomen (pijn, branderig gevoel of fotofobie) daalde aanzienlijk van vóór de chirurgische ingreep (40 patiënten met ten minste één symptoom; 38,5%) tot één jaar na de procedure (12 patiënten; 11,5%).

Eenenvijftig patiënten (49,0%) hadden een verbetering in gezichtsscherpte van ten minste één volle lijn op een Snellen-kaart (of één categorie voor de gevallen met een ernstige stoornis). Het percentage patiënten met een verbetering van de gezichtsscherpte was hoger bij de patiënten zonder een litteken op het stroma van de cornea (15/18 patiënten; 83,3%) dan bij de patiënten met littekenvorming (36/81 patiënten; 44,4%). Wanneer categorische waarden voor gezichtsscherpte werden omgezet in het *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution* (LogMAR), had 47% van de gevallen (40 van de 85 met niet-ontbrekende waarden) een verbetering die gelijk was aan of groter was dan de equivalenten van 3 Snellen-lijnen.

Zevenenvijftig patiënten ondergingen een keratoplastie na het gebruik van het product met een succespercentage van 42,1% (N=24) één jaar na de corneatransplantatie (d.w.z. met een stabiel cornea-epitheel zonder significant recidief van neovascularisatie).

Ouderen

In het HLSTM01-onderzoek werden in totaal zeven patiënten (6,7% van de onderzoekspopulatie) opgenomen met een leeftijd van 65 jaar of ouder bij aanvang, en nog eens zeven patiënten (24,1%) werden in HLSTM02 opgenomen. Hoewel het aantal patiënten beperkt was, vertoonden de gegevens van beide onderzoeken een succespercentage van ongeveer 70% van de behandelde gevallen bij de oudere populatie. Deze graad van werkzaamheid is vergelijkbaar met die is waargenomen bij de doorgaans behandelde patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Holoclar in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van deficiëntie van de limbale stamcellen ten gevolge van brandwonden van het oog (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het product wordt lokaal geïmplant.

De aard en het bedoelde klinische gebruik van Holoclar zijn zodanig dat conventioneel, farmacokinetisch onderzoek betreffende absorptie, biotransformatie en eliminatie niet van toepassing is. Immunohistochemische analyse van de cornea van patiënten die na behandeling met Holoclar keratoplastiek ondergingen, heeft aangetoond dat de getransplanteerde stamcellen een normale laag vormen van gestratificeerd cornea-epitheel, die niet migreren of binnendringen in basale oogstructuren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische veiligheidsgegevens waren beperkt tot *in-vitro*-tests van tumorigeniteit van de menselijke, autologe celkweken. Deze tests omvatten karyotype van de cellen, celgroei in zachte agar en groeifactorafhankelijke proliferatie. *In-vitro*-onderzoeken hebben geen bewijs aan het licht gebracht van verankeringsafhankelijke groei die duidt op potentiële tumorigeniteit.

De veiligheid van Holoclar is aangetoond in de resultaten die zijn verkregen uit de twee retrospectieve klinische onderzoeken.

Conventioneel, niet-klinisch onderzoek op het gebied van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit worden niet als relevant beschouwd vanwege de aard en het beoogde, klinische gebruik van het autologe product.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Transportmedium (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* gesupplementeerd met L-glutamine)
Ondersteunende fibrinelaag.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is geen formeel onderzoek naar onverenigbaarheden met Holoclar en daarom mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gebruikt worden tijdens de postchirurgische periode tot de integriteit van het cornea-epitheel volledig hersteld is. Uitzonderingen bestaan uit niet-topische antibiotica voor profylaxe en corticosteroiden in de periode onmiddellijk na de operatie.

6.3 Houdbaarheid

36 uur.

Holoclar moet ten laatste 15 minuten na opening van de primaire container worden aangebracht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren tussen 15°C en 25°C

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

Niet bestralen (bijvoorbeeld röntgenstralen)

Niet steriliseren

De stalen primaire container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen bacteriële, schimmel- en virale contaminatie.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

Holoclar wordt geleverd als één afzonderlijke behandel dosis in een container met schroefdop. Elke container bevat 3,8 cm² autoloog, humaan cornea-epitheel, aangebracht op een ondersteunende fibrinelaag en bedekt met transportmedium.

De container wordt in een secundaire plastic container geplaatst die vervolgens in een verzegelde, steriele plastic zak wordt geplaatst. De verzegelde zak wordt in een niet-steriele, thermisch geïsoleerde doos voor orgaantransplantatie geplaatst met een temperatuurmonitor. Ten slotte wordt de thermisch geïsoleerde doos in een verzegelbare zak met rits geplaatst voor transport.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Holoclar is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik. Vóór implantatie moet de naam van de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd met de identificatie van de patiënt/donor op de vervoersdocumenten en productcontainer.

Schudden, omkeren of andere mechanische verstoring van de container van Holoclar moet worden vermeden.

Voor meer informatie, zie het voorlichtingsmateriaal.

Holoclar mag niet worden gesteriliseerd. De container en sluiting moeten zorgvuldig visueel worden gecontroleerd op eventuele beschadiging. Indien de primaire container van Holoclar beschadigd is, het visuele uiterlijk van het product aangetast is, zichtbare deeltjes worden waargenomen, mag het product niet worden gebruikt en moet het worden teruggestuurd naar de fabrikant. Indien de in de geïsoleerde doos gecontroleerde temperatuur afwijkt van de bewaarcondities, neem dan contact op met de fabrikant.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden teruggestuurd naar de fabrikant.

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/987/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/02/2015

Datum van laatste verlenging: 11/12/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJ}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het

beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De volgende extra risicobeperkende maatregelen zijn noodzakelijk voor het veilige en doeltreffende gebruik van het product:

Voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor het geven van training over het aangewezen gebruik van het product en voor het beperken van risico's, waarbij de volgende belangrijkste elementen worden aangekaart:

- Selectie van patiënt
- Traceerbaarheid van patiënten en gebruik van identificatiekenmerken
- Biopsie, implantatie en nazorg
- Gecontra-indiceerd gebruik van oogdruppels die benzalkoniumchloride bevatten
- Risico op glaucoom en blefaritis
- Advies voor opname in het register
- Het melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het voorlichtingsmateriaal moet ook een Voorlichtingshandleiding omvatten en een trainingsprogramma bestaande uit een verificatie van het begrip van de artsen van de gegeven training.

Voorlichtingsmateriaal voor patiënten en/of verzorgers waarbij de volgende belangrijkste elementen worden aangekaart:

- Gecontra-indiceerd gebruik van oogdruppels die benzalkoniumchloride bevatten
- Bijwerkingen van behandeling met antibiotica en corticosteroiden na de transplantatie
- Patiënten informeren over het register
- Het melden van vermoedelijke bijwerkingen

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Multinationaal, multicenter, prospectief, <i>open-label</i> , niet-gecontroleerd, interventioneel onderzoek (HLSTM03) ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van autologe, gecultiveerde, limbale stamceltransplantaten voor herstel van het cornea-epitheel bij patiënten met limbale stamceldeficiëntie ten gevolge van brandwonden van het oog	Definitief CSR december 2020

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERZEGELBARE ZAK MET RITS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Holoclar equivalent van 79.000-316.000 cellen/cm² levend weefsel.

Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

Holoclar bestaat uit een transparant, cirkelvormig vel van 300.000 tot 1.200.000 levensvatbare, autologe, humane corneale epitheelcellen (79.000-316.000 cellen/cm²), waaronder gemiddeld 3,5% (0,4 tot 16%) limbale stamcellen, en van stamcellen afkomstige transitionele amplificerende en terminaal gedifferentieerde cellen, gehecht aan een ondersteunende fibrinelaag met een diameter van 2,2 cm en ondergedompeld in het transportmedium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Transportmedium (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* gesupplementeerd met L-glutamine).
Ondersteunende fibrinelaag.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Equivalent van levend weefsel.

Elke container bevat 3,8 cm² autoloog, humaan cornea-epitheel, aangebracht op een ondersteunende fibrinelaag en ondergedompeld in transportmedium.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor implantatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Potentieel geïnfecteerd biologisch materiaal.

Met voorzichtigheid hanteren; schudden, omkeren of andere mechanische verstoring vermijden.

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: dag / maand / jaar
Op het uur: uur / minuut (CET)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren tussen 15°C en 25°C
De stalen primaire container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen bacteriële, schimmel- en virale contaminatie
Niet in de vriezer bewaren
Niet steriliseren
Niet bestralen (bijvoorbeeld röntgenstralen)
Elke batch wordt verstuurd in een thermisch geïsoleerde doos met temperatuurregulering voor orgaantransplantatie.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden teruggestuurd naar de fabrikant.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A, Via Palermo 26/A 43122 Parma, Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/987/001

13. BATCHNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

BATCHNR.:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<Niet van toepassing.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

<Niet van toepassing.>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PLASTIC ZAK (TERTIAIR)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Holoclar equivalent van 79.000-316.000 cellen/cm² levend weefsel.

Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

Holoclar bestaat uit een transparant, cirkelvormig vel van 300.000 tot 1.200.000 levensvatbare, autologe, humane corneale epitheelcellen (79.000-316.000 cellen/cm²), waaronder gemiddeld 3,5% (0,4 tot 16%) limbale stamcellen, en van stamcellen afkomstige transitionele amplificerende en terminaal gedifferentieerde cellen, gehecht aan een ondersteunende fibrinelaag met een diameter van 2,2 cm en ondergedompeld in het transportmedium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Transportmedium (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* gesupplementeerd met L-glutamine)
Ondersteunende fibrinelaag.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Equivalent van levend weefsel.

Elke container bevat 3,8 cm² autoloog, humaan cornea-epitheel, aangebracht op een ondersteunende fibrinelaag en ondergedompeld in transportmedium.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor implantatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Potentieel geïnfecteerd biologisch materiaal.

Met voorzichtigheid hanteren; schudden, omkeren of andere mechanische verstoring vermijden.

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: dag / maand / jaar
Op het uur: uur / minuut (CET)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren tussen 15°C en 25°C
De stalen primaire container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen bacteriële, schimmel- en virale contaminatie
Niet in de vriezer bewaren
Niet steriliseren
Niet bestralen (bijvoorbeeld röntgenstralen)
Elke batch wordt verstuurd in een thermisch geïsoleerde doos met temperatuurregulering voor orgaantransplantatie.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden teruggestuurd naar de fabrikant.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A, Via Palermo 26/A 43122 Parma, Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/987/001

13. BATCHNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

BATCHNR.:
Voornaam en achternaam van de patiënt:
Geboortedatum van de patiënt:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<Niet van toepassing.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

<Niet van toepassing.>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

CONTAINER MET SCHROEFDOP

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Holoclar

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

DATUM:

UUR: (tijdzone)

4. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

BATCHNR.:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Holoclar equivalent van 79.000-316.000 cellen/cm² levend weefsel

Ex vivo geëxpandeerde, autologe, menselijke epitheelcellen van de cornea die stamcellen bevatten.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw chirurg.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw chirurg.

Inhoud van deze bijsluiter

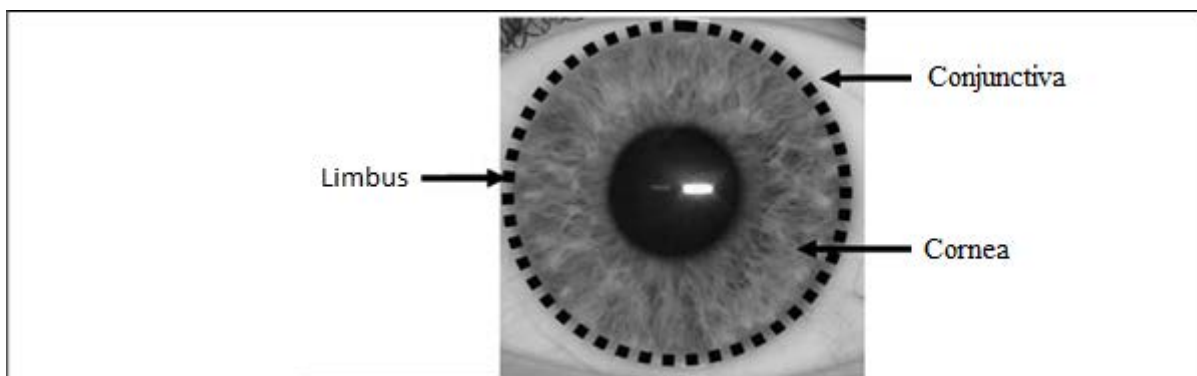
1. Wat is Holoclar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Holoclar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Holoclar is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het vervangen van beschadigde cellen van het hoornvlies (de heldere laag die de gekleurde iris bedekt aan de voorzijde van het oog), met inbegrip van limbale cellen die normaal gesproken de gezondheid van uw oog helpen in stand te houden.

Holoclar bestaat uit een laag van uw eigen cellen die zijn gegroeid (*ex vivo* geëxpandeerd) uit een monster van limbale cellen die van uw oog zijn genomen tijdens een kleine, chirurgische procedure die biopsie wordt genoemd. Elk preparaat van Holoclar wordt afzonderlijk gemaakt en is uitsluitend bestemd voor een enkele behandeling, hoewel behandelingen kunnen worden herhaald. De cellen die zijn gebruikt om Holoclar te produceren, worden autologe, limbale cellen genoemd:

- **Autoloog** betekent dat deze cellen uw eigen cellen zijn.
- De **limbus** is een onderdeel van het oog. Het is de rand rondom de gekleurde kern (iris) van uw oog. De afbeelding toont waar de limbus zich in uw oog bevindt.
- De limbus bevat **limbale cellen** die normaal gesproken de gezondheid van uw oog helpen in stand te houden; sommige ervan zijn **stamcellen** die nieuwe cellen kunnen maken. Deze nieuwe cellen kunnen de beschadigde cellen in uw oog vervangen.



Holoclar wordt bij volwassenen geïmplanteerd om het beschadigde oppervlak van het oog te herstellen. Wanneer het oog erg beschadigd is door verbranding door hitte of chemische stoffen, kan er veel littekenvorming voorkomen en kan de limbus beschadigd zijn. Beschadiging aan de limbus stopt het normale genezingsproces, wat betekent dat de schade aan uw oog nooit goed hersteld wordt.

Door enkele gezonde limbale cellen te nemen, groeit een nieuwe laag van gezond weefsel in het laboratorium op een ondersteunende fibrinelaag, een ondersteuning die uit eiwitten bestaat. Deze laag van weefsel wordt vervolgens door een chirurg geïmplanteerd in het beschadigde hoornvlies, zodat uw oog normaal kan genezen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6) of voor runderserum en muizencellen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw chirurg voordat u dit middel toegediend krijgt.

Holoclar wordt afzonderlijk bereid van uw eigen cellen, zodat ze geschikt zijn voor u, en mag voor niemand anders dan u zelf worden gebruikt.

Indien u een acute ooginfectie of gezwollen, rode (ontstoken) ogen heeft, moet uw behandeling worden uitgesteld tot u hersteld bent.

Wanneer Holoclar wordt gemaakt, worden twee stoffen van dieren gebruikt. Eén stof is foetaal runderserum, dat afkomstig is van koeien en wordt gebruikt om uw cellen te helpen groeien. De andere stof is een speciale vorm van niet-actieve cellen van muizen, die gebruikt wordt om uw limbale cellen te laten groeien. Indien u allergisch bent voor één van deze stoffen, zult u dit geneesmiddel niet toegediend kunnen krijgen (zie hierboven 'Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?').

Indien u één van de volgende problemen heeft met uw ogen, moet die worden behandeld voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt:

- Ongelijke oogleden
- Littekenvorming van de conjunctiva (de beschermende laag over het wit van uw oog) met beschadiging op de plaats waar het samenkomt met de binnenzijde van de oogleden (kortere fornix)
- Uw oog kan geen pijn voelen (anesthesie van het hoornvlies of de conjunctiva, of hypo-esthesie)
- De conjunctiva groeit over het hoornvlies (pterygium)
- Erg droog oog.

Andere gevallen waarbij Holoclar niet kan worden gebruikt

Zelfs indien de chirurg al een klein monster van limbale cellen (een biopt) heeft genomen dat nodig is voor de productie van het geneesmiddel, is het mogelijk dat u niet met Holoclar kunt worden behandeld. Dit is het geval indien het biopt niet goed genoeg is om Holoclar te maken, de cellen niet in het laboratorium kunnen groeien of de gegroeide cellen niet aan alle kwaliteitsvereisten voldoen. Uw chirurg zal u dit meedelen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tot op heden is slechts een zeer klein aantal kinderen behandeld en dus is het niet bekend of het geneesmiddel veilig is voor gebruik bij kinderen of hoe doeltreffend het kan zijn.

Nier- en leverproblemen

Raadpleeg uw chirurg voordat u start met de behandeling als u een lever- of nieraandoening heeft.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige oogdruppels bevatten een conserveringsmiddel dat 'benzalkoniumchloride' wordt genoemd. Deze stof kan de cellen beschadigen waarvan Holoclar is geproduceerd. Gebruik geen oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere conserveringsmiddelen bevatten. Neem contact op met uw arts of apotheker voor advies.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of geeft u borstvoeding? Dan moet behandeling met dit geneesmiddel worden uitgesteld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Holoclar wordt op uw oog toegediend door een chirurg en dit zal invloed hebben op uw rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom mag u geen voertuig besturen of machines bedienen nadat Holoclar in uw oog is ingebracht, tot uw chirurg zegt dat het veilig is om dat wel te doen. Volg zijn/haar advies zorgvuldig.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Holoclar kan alleen in een ziekenhuis door een oogchirurg worden voorgeschreven en toegediend. Behandeling met Holoclar bestaat uit een procedure in twee stappen.

Bezoek 1: een biopt nemen

Tijdens het eerste bezoek voert de chirurg een biopsie uit. Dit betekent dat een zeer kleine hoeveelheid weefsel dat limbale cellen bevat (van uw oog), wordt afgenomen. Vóór de biopsie zal de chirurg u oogdruppels geven om uw oog te verdoven en met een chirurgische ingreep het biopt nemen. Vervolgens wordt dit biopt gebruikt voor het produceren van Holoclar. Na de biopsie zal uw chirurg u een antibioticakuur voorschrijven om de kans op een infectie te beperken. Het duurt enkele weken om Holoclar te produceren.

Bezoek 2: implantatie van Holoclar

Tijdens het tweede bezoek zal de chirurg:

- Uw oog verdoven
- Het oppervlak met littekenvorming van het hoornvlies verwijderen
- Het vervangen door Holoclar

Op de dag van de chirurgische ingreep zal de chirurg uw oog verdoven en vervolgens de rand van uw nieuwe hoornvlies met hechtingen vastzetten om ervoor te zorgen dat Holoclar op zijn plaats blijft. Uw ooglid wordt dichtgetaped gedurende drie dagen en op uw oog wordt een verband aangebracht dat gedurende 10 tot 15 dagen na de implantatie moet blijven zitten.

Na de chirurgische ingreep krijgt u een kuur met geneesmiddelen voorgeschreven om een volledige genezing te garanderen: antibiotica om de kans op een infectie te beperken en steroïden om zwelling

en irritatie te beperken. Het is **erg** belangrijk dat u alle door uw chirurg voorgeschreven geneesmiddelen inneemt, omdat Holoclar anders misschien niet werkt. Lees de bijsluiter van de afzonderlijke geneesmiddelen die u krijgt voor meer informatie over deze geneesmiddelen.

Neem contact op met uw chirurg indien u nog andere vragen heeft over de behandeling met Holoclar.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen treffen het oog; sommige ervan worden door de chirurgische ingreep veroorzaakt. De meeste bijwerkingen zijn licht van ernst en verdwijnen in de weken na de chirurgische ingreep.

De ernstigste bijwerkingen zijn problemen met het hoornvlies (erosie) en perforatie van het hoornvlies, die binnen de 3 maanden na implantatie van Holoclar kunnen voorkomen. Neem in dat geval contact op met uw chirurg.

Zeer vaak: kan meer dan 1 op de 10 personen treffen

- Ontsteking van de oogleden (blefaritis)

Vaak: kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen

- Bloeding rondom de plaats van de operatie waar Holoclar is ingebracht
- Problemen met het hoornvlies (erosie)
- Verhoogde druk in het oog (glaucoom)
- Oogpijn
- Ontsteking van het hoornvlies

Soms: kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen

- Oogaandoeningen – kleverigheid van het ooglid, bloeddorlopen ogen, zwelling van het oog, perforatie van het hoornvlies en oogirritatie
- Gevoeligheid voor licht
- Overgroei rondom het implantaat (metaplasie)
- Infectie van het hoornvlies
- De hechtingen scheuren
- Flauwvallen
- Bloeding uit de huid van het ooglid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw chirurg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het**

nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket.

Bewaren tussen 15°C en 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaar Holoclar in de stalen container in de plastic zak tot aan de chirurgische ingreep ter bescherming tegen besmetting door bacteriën.

Holoclar mag niet worden bestraald of gesteriliseerd.

Aangezien dit geneesmiddel tijdens uw chirurgische ingreep wordt gebruikt, is het ziekenhuispersoneel ervoor verantwoordelijk dat het geneesmiddel correct wordt bewaard voor en tijdens het gebruik ervan, alsook dat het correct wordt afgevoerd.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel bestaat uit 300.000-1.200.000 van uw levende oogcellen, waarvan gemiddeld 3,5% bestaat uit stamcellen. Elke vierkante centimeter Holoclar bevat 79.000-316.000 cellen.
- Er zijn twee hulpstoffen: één is fibrine, een heldere ondersteunende laag die wordt gebruikt om Holoclar intact te houden, de andere is een vloeistof die aminozuren, vitaminen, zouten en koolhydraten bevat voor de bewaring van de cellen in de injectieflacon, namelijk *Dulbecco's Modified Eagles Medium* aangevuld met L-glutamine.

Hoe ziet Holoclar eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Holoclar is een laag van cellen die bestemd is voor implantatie in uw oog. De cellen worden levend gehouden in een kleine, steriele container. Het geneesmiddel wordt in diverse verpakkingslagen geplaatst die het geneesmiddel beschermen tegen bacteriën en die ervoor zorgen dat Holoclar gedurende 36 uur bij een stabiele temperatuur wordt gehouden, indien het bij kamertemperatuur wordt bewaard.

Elke verpakking bevat een afzonderlijke behandeldosis die groot genoeg is om uw hoornvlies te bedekken.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

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

Telefoon: +39 0521 2791

Fax: +39 0521 774468

E-mail: info@chiesi.com

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

(De volledige SPC wordt in een afzonderlijk document in de geneesmiddelverpakking verstrekt.)