

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Holoclar 79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup> levende vevserstatning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

### **2.1 Generell beskrivelse**

*Ex vivo* ekspanderte autologe humane korneale epitelceller som inneholder stamceller.

### **2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning**

Holoclar består av et transparent rundt brett med 300 000 til 1 200 000 levedyktige autologe, humane, korneale epitelceller (79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup>), inkludert gjennomsnittlig 3,5 % (0,4 til 16 %) limbale stamceller, og stamcellederiverte transient amplifiserende og terminalt differensierte celler, festet på et støttende fibrinlag med diameter 2,2 cm og oppbevart i transportmediet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Levende vevserstatning.  
Transparent, rundt brett.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Behandling av voksne pasienter med moderat til kraftig limbal stamcellesvikt (uttrykt ved overfladisk korneal neovaskularisering i minst to korneale kvadranter som involverer sentrale kornea og alvorlig svekket synsskarphet), unilateralt eller bilateralt, på grunn av fysisk eller kjemisk forbrenning i øyet. Minst 1 - 2 mm<sup>2</sup> uskadet limbus er nødvendig for biopsi.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Dette legemidlet er kun beregnet for autolog bruk.  
Holoclar må administreres av en korrekt opplært og kvalifisert kirurg og er begrenset til bruk kun på sykehus.

#### Dosering

Mengden celler som skal administreres avhenger av størrelsen (overflate i cm<sup>2</sup>) på den korneale overflaten. Hvert preparat med Holoclar inneholder en individuell behandlingsdose med tilstrekkelig antall celler for å dekke hele korneaoverflaten. Anbefalt dose av Holoclar er 79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup>, tilsvarende 1 cm<sup>2</sup> av produkt/cm<sup>2</sup> av defekten. Hvert preparat med Holoclar er beregnet som en enkeltbehandling. Behandlingen kan gjentas hvis behandlende lege mener det er indikert. Administrering bør etterfølges av egnet antibiotikabehandling og betennelsesdempende behandling, i henhold til legens forskrivning (se pkt. 4.4).

### *Spesielle populasjoner*

#### *Eldre*

Det er begrenset data om bruk av Holoclar hos eldre. Ingen doseringsanbefalinger kan gis (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av Holoclar hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Holoclar hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år er ennå ikke fastslått. Foreløpig tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.5 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### Administrasjonsmåte

Til implantasjon.

Fullstendige tekniske opplysninger om prosedyrene i forbindelse med bruk av Holoclar står i instruksjonsboken.

### *Biopsi*

Biopsi av 1 - 2 mm<sup>2</sup> uskadet limbus er nødvendig for å lage Holoclar. Biopsien utføres ved hjelp av topisk anestesi. Overflaten av øyet skylles med en steril, balansert saltoppløsning for øyeskylling etterfulgt av avløsning av konjunktiva fra limbus for å eksponere prøvetaksingsstedet på kornea. Et innsnitt på 2 x 2 mm foretas for å fjerne biopsien.

Biopsien plasseres i det sterile prøverøret med transportmediet som følger med. Biopsien må være hos produsenten innen 24 timer fra uttaket.

### Behandling etter biopsi

Etter biopsien må et egnet profylakseregime med en antibiotikabehandling iverksettes.

I noen tilfeller kan det skje at de limbale kildestamcellene til pasienten ikke kan ekspanderes eller at frigivelseskriteriene ikke oppfylles på grunn av dårlig biopsikvalitet, egenskaper ved pasienten eller produksjonssvikt. Derfor kan det skje at Holoclar ikke kan fremstilles. Kirurgen vil få beskjed så tidlig som mulig i prosessen og bør følgelig velge en alternativ behandling for pasienten.

### *Implantasjon*

Holoclar er kun beregnet for bruk ved autolog limbal stamcelledyrking i henhold til godkjente indikasjoner og må administreres under aseptiske forhold i forbindelse med limbal peritomi, underminering av konjunktiva og eksisjon av korneale fibrovaskulært vev under klargjøring av det defekte området. Deretter festes innlegget under den underminerte konjunktiva. Innlegget klippes til og kanten dekkes med konjunktiva ved hjelp av 2 eller 3 sting (suturer) av vicryl eller silke 8/0 for å danne en fysisk forsegling av lesjonen og for å sikre implantatet. Øyelokkene holdes lukket over innlegget med steri-strip.

Holoclar blir vanligvis implantert under topisk retrobulbær eller parabolbær anestesi. Andre anestesilogiske prosedyrer kan følges etter kirurgens vurdering.

### Postoperativ behandling

Etter implantasjon må et egnet regime for topisk og systemisk betennelsesdempende behandling og profylaktisk antibiotikabehandling iverksettes.

Følgende regime foreslås: Doksisyklin 100 mg tabletter to ganger daglig (eller amoksisillin 500 mg to ganger daglig) og prednison peroralt i en daglig dose på 0,5 mg/kg (til en maksimal dose på 25 mg) per dag bør administreres i to uker fra og med operasjonsdagen. Etter to uker bør den systemiske antibiotikakuren avsluttes og den daglige dosen av prednison trappes ned til 0,25 mg/kg (maksimalt 12,5 mg) per dag i én uke, til 0,125 mg/kg (maksimalt 5,0 mg) per dag i påfølgende uke og deretter avsluttes.

To uker etter operasjon iverksettes en topisk kortikosteroidbehandling med konserveringsfri deksametason 0,1 % øyedråper, 1 dråpe tre ganger per dag i 2 uker, deretter redusert til 1 dråpe to ganger daglig i 1 uke og 1 dråpe én gang daglig i nok en uke. Topisk behandling med kortikosteroid kan fortsettes ved vedvarende øyeinflammasjon.

Implantasjonen må etterfølges av egnet overvåkingsopplegg.

For informasjon om preparering og håndtering av Holoclar, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor bovint serum og murine 3T3-J2-celler.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Holoclar er et autologt produkt og må ikke under noen omstendigheter administreres til andre enn donorpasienten.

Holoclar inneholder murine 3T3 fibroblastceller som er bestrålt med dødelig dose og kan inneholde spor etter føtalt bovint serum. Pasienter med kjent overfølsomhet overfor mus eller føtalt bovint serum skal ikke behandles (se pkt. 4.3).

Holoclar kan inneholde potensielt infisert biologisk materiale. Risikoen anses imidlertid å være lav og under kontroll ved fremstillingen.

#### Forsiktighetsregler

Samtidig feilplassering av øyelokkene, konjunktival arrdannelse med forkortet fornix, korneal anestesi og/eller konjunktival anestesi eller alvorlig hypoestesi, pterygium og alvorlig tørre øyne er potensielle kompliserende faktorer. Eksisterende øyeproblemer bør om mulig korrigeres før Holoclar-implantasjon. Pasienter med akutt øyeinflammasjon eller infeksjoner bør vente til restitusjon kan dokumenteres siden inflammasjon kan svekke behandlingsresultatet.

Proseduren for Holoclar-administrering innbefatter bruk av antibiotika og kortikosteroider (se pkt. 4.2). For relevant sikkerhetsinformasjon skal legen se i preparatomtalen for disse legemidlene.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Øyedråper som inneholder benzalkonklorid og/eller andre konserveringsmidler, må unngås. Benzalkonklorid (samt andre kvaternære ammoniumforbindelser) er cytotoxiske, og øyedråper som inneholder dette konserveringsmidlet kan skade det nylig regenererte korneaepitelet. Andre cytotoxiske midler må unngås.

Det er ikke rapportert om interaksjoner mellom Holoclar og behandlingen etter biopsi/operasjon som er beskrevet i pkt. 4.2.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av Holoclar hos gravide kvinner.

Dyrestudier er ikke tilgjengelig med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak, og siden det er påkrevet postoperativ farmakologisk behandling, anbefales det å unngå bruk av Holoclar under graviditet.

##### Amming

Som en forholdsregel anbefales ikke Holoclar for implantering under amming.

##### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om Holoclars effekt på fertilitet.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Den kirurgiske prosedyren for implantering av Holoclar har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Etter behandling med Holoclar bør derfor bilkjøring og bruk av maskiner begrenses, og pasienten må følge anvisningene fra behandlende lege.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene er korneal perforasjon og ulcerøs keratitt, som kan forekomme i løpet av tre måneder fra Holoclar-implantasjon og er assosiert med det ustabile korneaepitelet, og vasovagalt synkope den første dagen etter operasjonen på grunn av øyesmerte. De vanligste bivirkningene er øyesykdommer. Den hyppigst forekommende bivirkningen i forbindelse med den kirurgiske prosedyren var konjunktival blødning (5 %) som normalt forekommer i løpet av første dag etter operasjon og pleier å være mild og forsvinner i løpet av noen dager uten behandling.

##### Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert hos pasienter implantert med Holoclar er oppført i tabellen.

Følgende kategorier brukes til å rangere bivirkningene etter frekvens: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

System / organklasse	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Korneainfeksjon	Mindre vanlige
Forstyrrelser i nervesystemet	Vasovagalt synkope	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Blefaritt	Veldig vanlige
	Konjunktival blødning, øyeblikning, korneaepiteldefekt, øyesmerte, glaukom / økt intraokulært trykk, ulcerøs keratitt	Vanlige

	Konjunktival adhesjon, konjunktival hyperemi, kornealt ødem, korneaperforasjon, øyeirritasjon, fotofobi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Subkutan blødning	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Metaplasi av implantatet	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Suturruptur	Mindre vanlige

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blefaritt (10,5 %) og korneaepiteldefekt (3,5 %) var de vanligste individuelle bivirkningene som ikke var relatert til den kirurgiske prosedyren. Glaukom (3,5 %) var den hyppigste bivirkningen som antas å være relatert til kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Rapporterte glaukomtilfeller inkluderte bivirkningen intraokulært trykk.

#### Pediatrik populasjon

Det finnes ingen informasjon om sikkerhet av Holoclar hos barn opptil 7 år og kun begrenset informasjon hos pasienter i alderen 8 - 17 år. Hos pediatrike pasienter som deltok i studiene HLSTM01 (13, 14 og 16 år) og HLSTM02 (8 og 14 år) var ikke bivirkningsprofilen annerledes enn for voksne.

#### Eldre

Det er kun begrenset informasjon om eldre (n=12, >65 år) og svært gamle (n= 2, 75-84 år) pasienter.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Det er ikke rapportert noen tilfeller av overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Oftalmologiske midler, andre oftalmologiske midler, ATC-kode: S01XA19

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Virkningsmekanismen til Holoclar er erstatning av korneaepitel og tapte limbale stamceller hos pasienter hvor limbus er ødelagt av øyeforbrenning. Under prosessen med å reparere kornea vil de administrerte stamcellene delvis mangfoldiggjøres, differensieres og migreres for å fornye korneaepitelet, samt opprettholdelse av en reserve av stamceller som kontinuerlig kan regenerere korneaepitelet.

Konvensjonelle farmakodynamiske studier for Holoclar er ikke utført

#### Klinisk virkning og sikkerhet

Virkningen av legemidlet ble evaluert i en multisenter, kasseriell, ikke-kontrollert, retrospektiv kohortstudie med 106 pasienter (HLSTM01-studie) av begge kjønn, behandlet for moderat til kraftig limbal stamcellesvikt (LSCD). Moderat til kraftig LSCD ble definert i henhold til en overfladisk neovaskularisering i minst to kvadranter av korneaoverflaten. I alt 104 pasienter, i alderen 13 til 79 år (gjennomsnittlig 46,8 år), deltok i den primære virkningsanalysen. På tidspunktet produktet ble administrert var gjennomsnittlig varighet av tilstanden siden skaden 18 år (median 10 år), 99 % av pasientene hadde korneal opasitet og 90 % av dem hadde alvorlig svekket visus (1/10 eller mindre på Snellen-tavlen). Suksess for prosedyren ble målt ut fra forekomst av stabil korneaepitel (dvs. fravær av epiteldefekter) uten signifikant tilbakefall av neovaskularisering (ikke mer enn én kvadrant uten involvering av sentrale kornea) 12 måneder etter operasjonen. I alt 75 (72,1 %) behandlinger ble rapportert med vellykket resultat. Disse resultatene ble bekreftet i en sensitivitetsanalyse hvor overfladisk neovaskularisering ble evaluert av en uavhengig kontrollør fra blindede bilder av pasienter tatt før og etter Holoclar-implantasjon. Andre klinisk relevante parametere ble evaluert som sekundære effektvurderinger.

Andelen pasienter med symptomer (smerter, svie eller fotofobi) ble signifikant redusert i forhold til før operasjonen (40 pasienter med minst ett symptom; 38,5 %) til ett år etter operasjonen (12 pasienter; 11,5 %).

51 pasienter (49,0 %) hadde en forbedret synsskarphet på minst én hel linje på Snellen-tavlen (eller én kategori for de alvorlig svekkede tilfellene). Andelen pasienter med forbedret synsskarphet var høyere blant de uten arr på korneale stroma (15/18 pasienter, 83,3 %) enn de med arrdannelse (36/81 pasienter, 44,4 %). Når kategoriske verdier for synsskarphet ble konvertert til LogMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution), opplevde 47 % av personene (40 av 85 med ikke-tapte verdier) en forbedring som var lik eller høyere enn 3 Snellen-linjeekvivalenter.

57 pasienter gjennomgikk keratoplastikk etter bruk av produktet med en suksessrate på 42,1 % (n=24) ett år etter korneatransplantasjonen (dvs. med stabil korneaepitel uten signifikant tilbakefall av neovaskularisering).

#### Eldre

HLSTM01-studien involverte i alt sju pasienter (6,7 % av studiepopulasjonen) med en alder ved baseline på 65 år eller over, og sju ekstra pasienter (24,1 %) var med i HLSTM02. Selv om antall deltakere var begrenset, viste data fra begge studier en suksessrate på rundt 70 % av behandlede tilfeller i den eldre populasjonen. Dette effektivitetsnivået er det samme som ble observert hos de behandlede pasientene samlet.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Holoclar i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av limbal stamcellesvikt på grunn av øyeforbrenning (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Dette produktet implanteres lokalt.

Beskaffenheten til og beregnet klinisk bruk av Holoclar er slik at konvensjonelle farmakokinetiske studier av absorpsjon, biotransformasjon og eliminasjon ikke er aktuelle. Immunhistokjemisk analyse av hornhinnen tatt fra pasientene ved keratoplastikk etter Holoclar-behandling viste at de transplanterte stamcellene etablerer et normalt lag av stratifisert korneaepitel som ikke migrerer eller invaderer basale okulære strukturer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske sikkerhetsdata var begrenset til in vitro-testing av karsinogenitet av humane autologe cellekulturer. Disse testene omfattet cellenes karyotype, cellevekst i myk agar og vekstfaktoravhengig formering. In vitro-studier har ikke vist evidens for forankringsuavhengig vekst som kan indikere tumorfremkallende potensiale.

Sikkerheten av Holoclar er demonstrert ved resultatene fra de to retrospektive kliniske studiene.

Konvensjonelle, ikke-kliniske toksisitetsstudier på reproduksjon og utvikling er ikke vurdert som relevante med henblikk på egenskapene til og beregnet klinisk bruk av det autologe produktet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Transportmediet (Dulbecco's Modified Eagles Medium tilsatt L-glutamin)  
Fibrinstøtte.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler i den postkirurgiske perioden til korneaepitelet er fullstendig gjenopprettet. Dette er med unntak av ikke-topiske antibiotika til profylakse og kortikosteroider rett etter operasjonen.

### **6.3 Holdbarhet**

36 timer.

Holoclar må brukes senest 15 minutter etter åpning av den primære beholderen.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares mellom 15 – 25 °C

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Skal ikke bestråles (f.eks. røntgenstråler)

Skal ikke steriliseres.

Hold stålbeholderen tett lukket for beskyttelse mot bakterie-, sopp- og virusforurensing.

### **6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon**

Holoclar leveres som en individuell behandlingsdose i en beholder med skrukork. Hver beholder inneholder 3,8 cm<sup>2</sup> autologt, humant korneaepitel festet til en fibrinstøtte og dekket av transportmedium.

Beholderen er lagt i en ytre plastbeholder som deretter legges i en forseglet, steril plastpose. Den forseglede posen legges i en ikke-steril, varmeisolert boks for organtransport med en temperaturmåler. Den varmeisolerte boksen blir til slutt lagt i en pose med glidelås som kan forsegles for transport.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Holoclar er kun beregnet for autolog bruk. Før implantering må pasientens navn sjekkes nøye mot pasient/donor-identifiseringen på transportdokumentasjonen og produktbeholderen.

Unngå å riste, vende eller på annen måte utsette Holoclar-beholderen for mekanisk belastning.



Se undervisningsmateriellet for ytterligere informasjon.

Holoclar skal ikke steriliseres. Beholderen og lokket må undersøkes nøye visuelt for eventuell forringelse. Dersom primæremballasjen til Holoclar er skadet, produktets utseende er endret eller partikler er synlige, må ikke produktet brukes og skal returneres til produsenten. Hvis temperaturen målt i den isolerte boksen avviker fra oppbevaringsbetingelsene, kontakt produsent.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må returneres til produsenten.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi Farmaceutici SPA  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia  
Telefon: +3905212791  
Telefaks: +390521 774468  
E-post: info@chiesigroup.com

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/987/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 17/02/2015

Dato for siste fornyelse: 11/12/2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter**

Kravene for innlevering av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette produktet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Følgende risikominimeringsaktiviteter er nødvendige for sikker og effektiv bruk av legemidlet:

Undervisningsmaterieell for helsepersonell for å gi opplæring om riktig bruk av legemidlet og for å minimere risikoen når det gjelder de viktigste elementene i:

- Pasientutvalg
- Sporbarhet av pasienter og bruk av identifikatorer
- Biopsi, implantat og oppfølging
- Kontraindisert bruk av øyedråper som inneholder benzalkonklorid
- Fare for glaukom og blefaritt
- Oppfordring om innmelding i registeret
- Rapportering av mistenkte bivirkninger

Undervisningsmateriellet bør også omfatte både en pedagogisk håndbok og et opplæringsprogram som vil inkludere kontroll av legenes forståelse av opplæringen som er gitt.

Undervisningsmaterieell for pasienter og/eller pårørende som tar for seg følgende nøkkelelementer:

- Kontraindisert bruk av øyedråper som inneholder benzalkonklorid
- Bivirkninger av behandling med antibiotika og kortikosteroider etter transplantasjon
- Informere pasienter om registeret
- Rapportering av mistenkte bivirkninger

#### **E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
Multinasjonal, multisenter, prospektiv, åpen, ukontrollert intervensjonsstudie (HLSTM03) for å vurdere effekten og sikkerheten av autologt, kultivert graft med limbale stamceller for gjenoppretting av korneaepitelet hos pasienter med mangel på limbale stamceller pga. okulær forbrenning	Endelig CSR Desember 2020

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **POSE MED GLIDELÅS SOM KAN FORSEGLES**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Holoclar 79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup> levende vevserstatning.

*Ex vivo* ekspanderte autologe humane korneale epitelceller som inneholder stamceller.

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Dette legemidlet inneholder celler av human opprinnelse.

Holoclar består av et transparent rundt brett med 300 000 til 1 200 000 levedyktige autologe, humane, korneale epitelceller (79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup>), inkludert gjennomsnittlig 3,5 % (0,4 til 16 %) limbale stamceller, og stamcellederiverte transient amplifiserende og terminalt differensierte celler, festet på et støttende fibrinlag med diameter 2,2 cm og oppbevart i transportmedium.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium tilsatt L-glutamin)

Fibrinstøtte.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Levende vevserstatning.

Hver beholder inneholder 3,8 cm<sup>2</sup> autologt humant korneaepitel festet til en fibrinstøtte og lagt i transportmedium.

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til implantasjon.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Potensielt infisert biologisk materiale.

Håndteres med forsiktighet. Unngå enhver risting, vending og annen mekanisk belastning.

Kun til autolog bruk.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato: Dag / Måned / År  
Klokken: Time / Minutt (CET)

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares mellom 15 °C - 25 °C  
Oppbevar stålbeholderen tett lukket for å beskytte mot bakterie-, sopp- og virusforurensing.  
Skal ikke fryses.  
Skal ikke steriliseres.  
Skal ikke bestråles (f.eks. røntgenstråler)  
Hver batch sendes i en temperaturkontrollert varmeisolert boks for organtransplantasjon.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må returneres til produsenten.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/987/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

BATCH:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**



<Ikke relevant.>

<b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b>
---

<Ikke relevant.>

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

### PLASTIKKPOSE (TERTIÆR)

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Holoclar 79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup> levende vevserstatning.

*Ex vivo* ekspanderte autologe humane korneale epitelceller som inneholder stamceller.

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Dette legemidlet inneholder celler av human opprinnelse.

Holoclar består av et transparent rundt brett med 300 000 til 1 200 000 levedyktige autologe, humane, korneale epitelceller (79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup>), inkludert gjennomsnittlig 3,5 % (0,4 til 16 %) limbale stamceller, og stamcellederiverte transient amplifiserende og terminalt differensierte celler, festet på et støttende fibrinlag med diameter 2,2 cm og oppbevart i transportmedium.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium tilsatt L-glutamin)  
Fibrinstøtte.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Levende vevserstatning.

Hver beholder inneholder 3,8 cm<sup>2</sup> autologt humant korneaepitel festet til en fibrinstøtte og lagt i transportmedium.

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til implantasjon.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Potensielt infisert biologisk materiale.

Håndteres med forsiktighet. Unngå enhver risting, vending og annen mekanisk belastning.

Kun til autolog bruk.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato: Dag / Måned / År  
Klokken: Time / Minutt (CET)

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares mellom 15 °C - 25 °C  
Oppbevar stålbeholderen tett lukket for å beskytte mot bakterie-, sopp- og virusforurensning.  
Skal ikke fryses.  
Skal ikke steriliseres.  
Skal ikke bestråles (f.eks. røntgenstråler)  
Hver batch sendes i en temperaturkontrollert varmeisolert boks for organtransplantasjon.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må returneres til produsenten.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/987/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Batch:  
Pasientens fornavn og etternavn:  
Pasientens fødselsdato:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**Legemiddel underlagt reseptplikt.**

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Ikke relevant.>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

<Ikke relevant.>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER  
BEHOLDER MED SKRUKORK**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Holoclar

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP:  
DATO:  
KL.:

**4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

BATCH:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Holoclar 79 000 – 316 000 celler/cm<sup>2</sup> levende vevserstatning.

*Ex vivo* ekspanderte autologe, humane, korneale epitelceller som inneholder stamceller.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt kirurgen.
- Kontakt kirurg dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

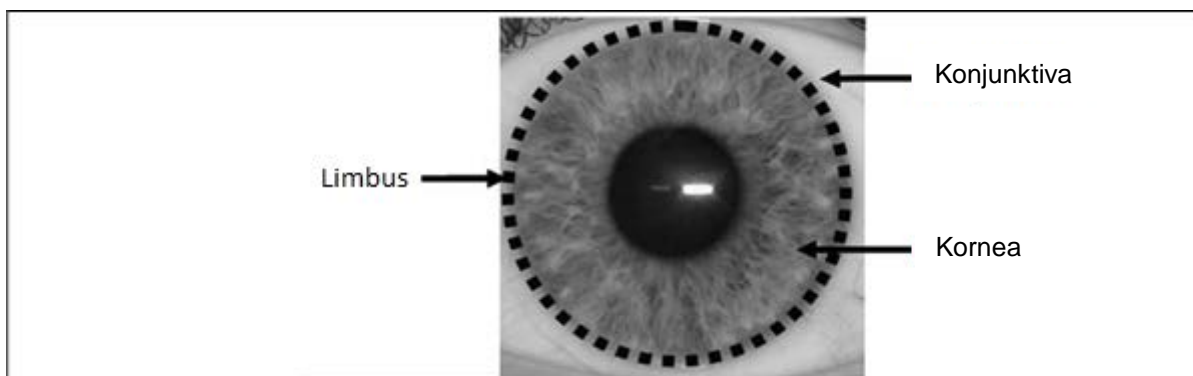
1. Hva Holoclar er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Holoclar
3. Hvordan Holoclar brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Holoclar oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Holoclar er og hva det brukes mot

Holoclar er et legemiddel som brukes for å erstatte skadede celler i hornhinnen (den klare hinnen som dekker den fargede irisen foran på øyet) inkludert limbale celler som vanligvis bidrar til å holde øyet friskt.

Holoclar består av et lag av dine egne celler som har blitt dyrket (*ex vivo* ekspandert) fra en prøve av limbale celler tatt fra øyet ditt under et lite kirurgisk inngrep som kalles biopsi. Hvert preparat av Holoclar lages individuelt og er kun for engangsbruk, selv om behandlingen kan bli gjentatt. Cellene som brukes til å lage Holoclar kalles autologe, limbale celler.

- **Autolog** betyr at de er dine egne celler.
- **Limbus** er en del av øyet. Det er kanten rundt det fargede senteret (iris) av øyet. Bildet viser hvor limbus er i øyet ditt.
- Limbus inneholder **limbale celler** som vanligvis bidrar til å holde øyet friskt, og noen av disse er **stamceller** som kan lage nye celler. Disse nye cellene kan erstatte de skadede cellene i øyet ditt.



Holoclar implanteres for å reparere den skadede overflaten på øyet hos voksne. Når øyet er svært skadet av fysiske eller kjemiske forbrenninger, kan det bli mye arrdannelse og limbus kan bli skadet. Skade på limbus hindrer normal tilheling, noe som betyr at skaden på øyet aldri blir helt reparert.

Ved å ta noen friske limbale celler dyrkes et nytt lag av friskt vev i laboratoriet på et støttelag av fibrin, et proteinstillas. Dette vevslaget blir deretter implantert av en kirurg i den skadede hornhinnen for å hjelpe øyet med å heles normalt.

## **2. Hva du må vite før du bruker Holoclar**

### **Bruk ikke Holoclar:**

- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor bovint serum og museceller.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med kirurgen før du får Holoclar.

Holoclar prepareres individuelt fra dine egne celler for å passe til deg, og må ikke brukes til andre enn deg.

Hvis du har en akutt øyeinfeksjon eller hovne, røde (betente) øyne, må behandlingen utsettes til du er bra igjen.

Når Holoclar lages, blir det brukt to innholdsstoffer fra dyr. Det ene er føtalt bovint serum som kommer fra kuer og brukes for å få cellene til å vokse. Det andre innholdsstoffet er en spesiell type inaktivert musecelle som brukes til å dyrke dine limbale celler. Hvis du er allergisk mot noen av disse innholdsstoffene, kan du ikke bruke dette legemidlet (se ovenfor under «Bruk ikke Holoclar»).

Hvis du har noen av følgende problemer med øynene, bør de behandles før bruk av dette legemidlet:

- Ujevne øyelokk
- Arrdannelse på konjunktiva (beskyttelseshinnen over det hvite i øyet) med skade der den forbindes med innsiden av øyelokkene (forkortet fornix)
- Manglende smertefølelse i øyet (anestesi på hornhinnen eller bindehinnen eller hypoestesi)
- Sammenvekning av konjunktiva over hornhinnen (pterygium)
- Svært tørre øyne.

### **Andre tilfeller hvor Holoclar ikke kan brukes**

Selv om kirurgen allerede har tatt en liten prøve av limbale celler (en biopsi) som er nødvendig for å lage legemidlet, er det mulig at du ikke vil kunne behandles med Holoclar. Dette gjelder hvis biopsien ikke er god



nok til å lage Holoclar, cellene ikke kan dyrkes i laboratoriet eller de dyrkede cellene ikke oppfyller alle kvalitetskrav. Kirurgen vil informere deg om dette.

### **Barn og ungdom**

Det er bare svært få barn som har blitt behandlet så langt, så det er ikke kjent om legemidlet er trygt å bruke hos barn eller hvor effektivt det vil være.

### **Problemer med nyre og lever**

Snakk med legen din før behandlingsstart dersom du har lever- eller nyresykdom.

### **Andre legemidler og Holoclar**

Noen øyedråper inneholder et konserveringsmiddel kalt benzalkonklorid. Dette stoffet kan skade cellene Holoclar er laget av. Bruk ikke øyedråper som inneholder benzalkonklorid og/eller andre konserveringsmidler. Rådfør deg med lege eller apotek.

### **Graviditet og amming**

Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller ammer, bør behandling med dette legemidlet utsettes.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Holoclar blir plassert i øyet ditt ved operasjon og dette vil påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Derfor må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner etter at Holoclar er plassert i øyet før kirurgen forteller deg at det er trygt. Følg rådene nøye.

## **3. Hvordan Holoclar brukes**

Holoclar kan bare forskrives og gis av en øyekirurg på sykehus. Behandling med Holoclar er en totrinnsprosedyre.

### **Konsultasjon 1: Biopsi foretas**

Ved første konsultasjon vil kirurgen foreta en biopsi, som betyr å fjerne en veldig liten mengde vev som inneholder limbale celler (fra øyet ditt). Før biopsien vil kirurgen gi deg øyedråper for å bedøve øyet, og biopsien utføres kirurgisk. Denne biopsien blir deretter brukt til å lage Holoclar. Etter at biopsien er tatt, vil kirurgen skrive ut en antibiotikakur til deg for å redusere risikoen for infeksjon. Det vil ta flere uker å lage Holoclar.

### **Konsultasjon 2: Holoclar-implantering**

Ved andre konsultasjon vil kirurgen:

- Bedøve øyet ditt
- Fjerne den arrete overflaten på hornhinnen
- Erstatte den med Holoclar

På operasjonsdagen vil kirurgen bedøve øyet ditt og deretter feste kanten på din nye hornhinne med sting for å sikre at Holoclar holder seg på plass. Øyelokket vil bli teipet igjen i tre dager og øyet vil bli bandasjert i 10 til 15 dager etter implanteringen.

Etter operasjonen vil du få skrevet ut legemidler for å sikre full tilheling: Antibiotika for å redusere infeksjonsrisikoen og steroider for å redusere hevelse og irritasjon. Det er **veldig** viktig at du tar alle

legemidler du har fått utskrevet av kirurgen. Hvis ikke, er det ikke sikkert Holoclar vil fungere. Les pakningsvedleggene for de enkelte legemidlene du tar for ytterligere informasjon om disse legemidlene.

Spør kirurgen dersom du har noen spørsmål om behandling med Holoclar.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkninger rammer øyet, og noen skyldes operasjonen. De fleste bivirkninger er milde og forsvinner i løpet av få uker etter operasjon.

De mest alvorlige bivirkninger er problemer med hornhinnen (erosjon) og perforering av hornhinnen som kan forekomme innen 3 måneder fra Holoclar-implantasjon. I et slikt tilfelle, kontakt kirurgen.

**Svært vanlige:** rammer mer enn 1 av 10 personer

- Betennelse i øyelokkene (blefaritt)

**Vanlige:** rammer opptil 1 av 10 personer

- Blødning rundt operasjonsstedet hvor Holoclar ble innført
- Problemer med hornhinnen (erosjon)
- Økt trykk i øyet (glaukom)
- Øyesmerter
- Betennelse i hornhinnen

**Mindre vanlige:** rammer opp til 1 av 100 personer

- Øyelidelser – sammenklistrede øyelokk, blodskutte øyne, hovenhet i øyet, perforering av hornhinnen og øyeirritasjon
- Lysfølsomhet
- Overgroing rundt implantatet (metaplasi)
- Infeksjon på hornhinnen
- Sting som går opp
- Besvimelse
- Blødning fra øyelokkshuden

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt kirurg dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som

beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan Holoclar oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten.

Oppbevares mellom 15 °C - 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar stålbeholderen tett lukket i plastposen til operasjonen skal utføres. Dette for å beskytte mot bakteriekontaminering.

Holoclar skal ikke bestråles eller steriliseres.

Siden dette legemidlet vil bli brukt under kirurgi, har sykehuspersonellet ansvaret for korrekt oppbevaring av legemidlet før og under bruk, samt for korrekt destruksjon.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Holoclar

- Virkestoffet består av 300 000 – 1 200 000 av dine levende øyeceller, hvorav gjennomsnittlig 3,5 % er stamceller. Hver kvadratcentimeter av Holoclar inneholder 79 000 – 316 000 celler.
- Det er to hjelpestoffer: Det ene er fibrin – en klar støttehinne som brukes til å holde Holoclar intakt, det andre er en væske som inneholder aminosyrer, vitaminer, salter og karbohydrater for å oppbevare cellene i hetteglasset, som kalles Dulbecco's Modified Eagles Medium tilsatt L-glutamin.

### Hvordan Holoclar ser ut og innholdet i pakningen

Holoclar er et lag med celler for implantering i øyet ditt. Cellene holdes i live i en liten steril beholder. Legemidlet plasseres i flere lag emballasje for å beskytte det mot bakterier og sørge for at Holoclar holdes på en stabil temperatur i 36 timer, dersom det oppbevares ved romtemperatur.

Hver pakning inneholder en individuell behandlingsdose som er stor nok til å dekke hornhinnen din.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

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

Telefon: +39 0521 2791

Faks: +39 0521 774468

E-post: info@chiesi.com

### Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

**Česká republika**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

(Den komplette preparatomtalen vil vedlegges som et eget dokument i legemiddelpakningen)