

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

Holoclar moet door een terdege opgeleid en bevoegd chirurg worden toegediend en is uitsluitend beperkt tot gebruik in een ziekenhuis.

Dosering

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik.

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 behandeldosis 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

Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Holoclar bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn beperkt. 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.

Vóór toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op het etiket van Holoclar en de bijbehorende documentatie.

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 gekweekte weefsel 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 afgedicht wordt en het implantaat vastgezet. De oogleden worden over het inlegvel gesloten gehouden met een strook Steri-Strip. Doorgaans wordt Holoclar geïmplantéerd onder lokale retrobulbaire of parabulbaire anesthesie. Andere anesthesieprocedures kunnen volgens het oordeel van de chirurg worden toegepast, met uitzondering van toepassing van lokale anesthesie door middel van lidocaïne, of het gebruik van anesthetica met adrenaline.

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 corticosteroïd 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 corticosteroïd kan worden gehandhaafd in geval van een aanhoudende oogontsteking.

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

Voor uitgebreide instructies over bereiding, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering van Holoclar, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen op basis van cellen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, moeten de productnaam, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt tot 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het product worden bewaard.

Autoloog gebruik

Holoclar is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Holoclar mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en partijnummer niet overeenkomen met de identiteit van de patiënt.

Overgevoeligheidsreacties

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).

Overdracht van een infectieus agens

Holoclar kan potentieel geïnfecteerd, biologisch materiaal bevatten. Hoewel Holoclar op steriliteit en mycoplasma wordt getest, bestaat er een risico op overdracht van infectieuze agentia. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Holoclar toedienen, moeten patiënten na behandeling daarom controleren op tekenen en symptomen van infecties en zo nodig op passende wijze behandelen.

Voorzorgen bij gebruik

Er moet een grondige beoordeling van de patiënt worden uitgevoerd waarbij rekening wordt gehouden met niet alleen de klinische noodzaak bij de kandidaat, maar ook de biologische en pathofysiologische veranderingen in de omgeving, dat wil zeggen het wondbed, om de timing van een eventuele ingreep te bepalen en te zorgen dat goede engraftment en groei kunnen plaatsvinden van de stamcellen van het levende weefsel waaruit Holoclar bestaat. Gelijktijdige chirurgische ingrepen dienen te worden uitgesloten en vervroegd of uitgesteld te worden zodat ze eerder of later plaatsvinden dan de implantatie van Holoclar.

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. Gelijktijdige oogproblemen moeten worden gecorrigeerd voordat Holoclar wordt geïmplant.

Bij iedere stap van de behandeling met Holoclar moet gebruik van topisch lidocaïne of anesthetica met adrenaline worden vermeden.

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.

Gelijktijdig gebruik van Holoclar met oogdruppels die benzalkoniumchloride en / of andere conserveermiddelen bevatten, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De toedieningsprocedure van Holoclar omvat het gebruik van antibiotica en corticosteroïden (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.

Gelijktijdig gebruik van topisch lidocaïne of anesthetica met adrenaline moet worden vermeden, aangezien deze middelen de efficiëntie van de kolonievorming verminderen.

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 cornea-epitheel beschadigen, met name de proliferatieve basaallaag, die blootligt tijdens de implantatieprocedure. 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

Holoclar heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vanwege de chirurgische aard van de onderliggende procedure voor de implantatie. Daarom moet na een behandeling met Holoclar het besturen van een voertuig en het bedienen van machines worden uitgesteld 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 slechte engraftment van de corneale stamcellen, en vasovagale syncope die optreedt op de eerste dag na de chirurgische ingreep ten gevolge van oogpijn. De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn oogandoeningen. De vaakst voorkomende bijwerkingen die verband houden met de chirurgische procedure waren oogpijn (4,0%), cornea-epitheel defect (3,4%) en conjunctivale hemorrhagie (2,2%); deze laatste treedt veelal op tijdens de eerste dag na de chirurgische ingreep, is in de meeste gevallen van lichte intensiteit en verdwijnt meestal zonder behandeling binnen een paar dagen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten bij wie Holoclar werd geïmplantéerd in klinische onderzoeken en postmarketingervaring, 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). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Hoornvliesinfectie, conjunctivitis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Syncope vasovagaal, hoofdpijn	Soms
Oogandoeningen	Conjunctivale hemorrhagie, ooghemorrhagie, cornea-epitheel defect, cornea geschaafd/cornea-erosie, glaucoom/intraoculaire druk verhoogd, keratitis/ulceratieve keratitis, blefaritis, oogpijn	Vaak

	Conjunctivale adhesie, conjunctivagranuloom, conjunctivale hyperemie, cornea-oedeem, corneaperforatie, corneaverdunning, cornea-opaciteit, hoornvlieshypertrofie, oogontsteking, hyfemie, oogirritatie, fotofobie, entropion, trichiasis, mydriase, traanproductie verhoogd	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Subcutane bloeding, dermatitis allergisch	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Metaplasie van het implantaat, extravasatie op implantatieplaats, gevoel van vreemd lichaam	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Complicatie t.g.v. oogoperatie	Vaak
	Mislukking van engraftment, doorscheuren van de hechtingen, persisterend cornea-epitheeldefect, braken ten gevolge van verrichting	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oogpijn (4,0%) en cornea-epitheel defect (3,4%) waren de vaakst voorkomende afzonderlijke bijwerkingen die geen verband houden met de chirurgische procedure. Glaucoom (1,9%) 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 5 jaar en slechts beperkte informatie bij patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar. Bij de pediatrische patiënten die in onderzoek HLSTM01 (leeftijd 13, 14 en 16 jaar), HLSTM02 (leeftijd 8 en 14 jaar) en HOLOCORE (leeftijd 6 tot 13 jaar) zijn opgenomen, verschilde het bijwerkingenprofiel niet van dat van de volwassen populatie.

Ouderen

Er is slechts beperkte informatie bij oudere (n=16, > 65 jaar oud) en zeer oude (n= 4, 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 symmetrisch en asymmetrisch vermenigvuldigen, waardoor differentiatie en migratie plaatsvinden 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 en veiligheid van het geneesmiddel zijn geëvalueerd in drie retrospectieve, niet-gerandomiseerde, niet-gecontroleerde onderzoeken met opvolging van gevallen (HLSTM01, HLSTM02 en HLSTM04), waarin alle klinische informatie werd verzameld van alle behandelde patiënten voor wie brondocumentatie beschikbaar was, met een opvolging van maximaal 10 jaar. De werkzaamheid en veiligheid van Holoclar zijn ook geëvalueerd in een prospectief, interventieel, multicenter, *open-label*, niet-gecontroleerd onderzoek in meerdere landen (HLSTM03 of HOLOCORE) bij in totaal 80 patiënten en in het bijbehorende langlopende vervolgonderzoek (HOLOCORE FOLLOW-UP of HOLOCORE-FU).

Het hoofdonderzoek HLSTM01 was een multicenter, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd, retrospectief klinisch onderzoek met opvolging van gevallen ter beoordeling van de mogelijke werkzaamheid en veiligheid van Holoclar bij een set van 106 patiënten van beide geslachten, met een matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie (LSCD) ten gevolge van verbranding van het oog. 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 keratoplastiek 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).

Het hoofdonderzoek HOLOCORE was een multicenter, prospectief, *open-label*, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd, interventioneel onderzoek in meerdere landen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Holoclar voor herstel van het cornea-epitheel bij patiënten met matige tot ernstige LSCD ten gevolge van verbranding van het oog. In het onderzoek waren in totaal 76 volwassenen en 4 pediatrie patiënten van beide geslachten opgenomen. De pediatrie patiënten werden meegenomen bij de veiligheidsbeoordeling.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage patiënten bij wie de transplantatie 12 maanden na de eerste behandeling gold als succesvol. De transplantatie werd door onafhankelijke beoordelaars op basis van 2D-foto's beoordeeld als succesvol bij 41% van de volwassen patiënten met beoordeelbare resultaten één jaar na de eerste behandeling, en bij 57,8% van de patiënten trad in dezelfde periode een verlaging op van de graad van neovascularisatie van de oppervlakkige cornea.

Het percentage patiënten met een succesvolle transplantatie plus andere verbeteringen naar het oordeel van onderzoekers op de onderzoekslocatie door middel van rechtstreekse instrumentele en klinische beoordeling van de patiënten was hoger dan dat volgens de beoordeling door onafhankelijke beoordelaars op grond van foto's; specifiek oordeelden onderzoekers op de onderzoekslocatie dat de algehele uitkomst van de behandeling succesvol was bij 77,0% van de patiënten en dat er bij 82% van de patiënten geen epitheeldefecten waren.

Daarnaast was het succes van transplantatie volgens het oordeel van onafhankelijke beoordelaars hoger wanneer de beoordeling plaatsvond aan de hand van de richtlijnen in de *Global Consensus*-publicatie, met een gunstige uitkomst bij 50,9% van de patiënten. Evenzo was de verbetering in het LSCD-stadium volgens de richtlijnen van de *Global Consensus*-publicatie hoger (60,9%) dan het percentage op basis van beoordeling aan de hand van de kwadrantenmethode (bij 57,8% van de patiënten trad volgens onafhankelijke beoordelaars een verlaging op in de graad van neovascularisatie van de oppervlakkige cornea).

Bij het laatste bezoek had 82% van de patiënten die het bezoek aflegden geen epitheeldefecten, 49,2% had normale limbale hyperemie en 44,3% had een normale gevoeligheid van het hoornvlies. Reeds lang bestaande LSCD-symptomen verbeterden, 75,4% van de patiënten had geen last van een brandend gevoel en 78,7% meldde geen pijn meer te hebben. De algemene visus vertoonde op alle tijdpunten een statistisch significante verbetering in *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) ($p < 0,001$) terwijl over het geheel genomen de algemene gezondheid op hetzelfde niveau bleef.

Patiënten met succesvolle engraftment van Holoclar aan het einde van het HOLOCORE-onderzoek (uitkomst één jaar na implantatie van Holoclar) gingen door naar het HOLOCORE-FU-onderzoek, opgezet voor het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de implantatie van Holoclar op lange termijn en voor het bevestigen van het voordeel tot zes jaar na de behandeling. De werkzaamheid bleef behouden gedurende de gehele follow-upperiode, met een minimum van 60,0% succes één jaar na transplantatie (dag 1 van het HOLOCORE-FU-onderzoek) tot een maximum van 100% zes jaar na transplantatie (dag 1.800 van het HOLOCORE-FU-onderzoek). Voor de beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn werden de ongewenste voorvallen uit het hoofdonderzoek en het vervolgonderzoek samengevoegd, zodat ook eventuele patronen ten aanzien van de veiligheid gedurende langdurige opvolging zouden worden opgemerkt. Er deden zich geen

nieuwe ernstige ongewenste voorvallen voor tijdens het vervolgonderzoek; er werd 1 geval gemeld van opaciteit van de cornea die verband hield met Holoclar.

Daarnaast werd twee jaar na implantatie van Holoclar succesvolle corneatransplantatie vastgesteld bij patiënten die een keratoplastiek hadden ondergaan: 85,7% (n/N = 12/14) bij beoordeling op basis van de kwadrantenmethode en 93,3% (n/N = 14/15) wanneer succes werd bepaald op basis van het algehele klinische oordeel van de onderzoeker.

Uit de onderzoeksresultaten blijkt ook de synergie tussen autologe gekweekte limbale stamcellen met Holoclar enerzijds en keratoplastiek anderzijds, bij de behandeling van LSCD.

Ouderen

In het HLSTM01-onderzoek waren in totaal zeven patiënten (6,7% van de onderzoekspopulatie) opgenomen met een leeftijd van 65 jaar of ouder bij aanvang, in HLSTM02 waren oorspronkelijk zeven patiënten (24,1%) opgenomen en in HOLOCORE waren 6 patiënten (8,2%) opgenomen. Hoewel het aantal patiënten beperkt was, vertoonden de gegevens van deze onderzoeken een succespercentage en een graad van werkzaamheid vergelijkbaar met die is waargenomen bij de totale behandelde patiënten.

De langetermijngegevens die verzameld zijn in het HOLOCORE-FU-onderzoek bevestigden de veiligheid van Holoclar, aangezien er zich geen ongewenste voorvallen voordeden terwijl het werkzaamheidspercentage gelijk bleef. Bij twee van de 4 patiënten die in het langetermijnonderzoek werden opgevolgd, was de uitkomst succesvol: bij 1 bleef het succes dat in HOLOCORE was bereikt in stand, en bij 1 werd succes bereikt na de keratoplastiek. Van de andere twee, bij wie de uitkomst van de behandeling was beoordeeld als niet geslaagd op basis van de meting van neovascularisatie van de cornea in kwadranten, werd één beoordeeld als succesvol op basis van klinische beoordeling door de onderzoeker, waarmee het uiteindelijke succespercentage op basis van algehele beoordeling door de onderzoeker uitkwam op 75%.

Pediatrische patiënten

In de onderzoeken HLSTM01 en HLSTM02 werden in totaal vijf patiënten in de leeftijd van 8-17 jaar opgenomen. Het bijwerkingenprofiel bij die pediatrische patiënten verschilde niet van dat bij de volwassen populatie.

In het HOLOCORE-onderzoek werden 4 patiënten opgenomen in de leeftijd van 6 tot 13 jaar (2 jongens en 2 meisjes). Deze weinige patiënten werden niet opgenomen in de werkzaamheidsanalyse, maar alle parameters lieten een mate van werkzaamheid zien vergelijkbaar met de werkzaamheid waargenomen bij de totale behandelde patiëntenpopulatie. In de pediatrische groep traden in totaal 12 ongewenste voorvallen op; geen van deze werden beschouwd als ernstig, 2 werden beoordeeld als mogelijk verband houdend met de chirurgische procedure bij de transplantatie van Holoclar, maar geen als verband houdend met Holoclar.

De langetermijngegevens die in het HOLOCORE-FU-onderzoek verzameld zijn bij de 2 pediatrische proefpersonen (in de leeftijd van 6 en 13 jaar) die in het onderzoek waren opgenomen, bevestigden de veiligheid van Holoclar, aangezien er zich geen aan de behandeling gerelateerde ongewenste voorvallen voordeden. De werkzaamheidsuitkomst bij deze patiënten was onsuccesvol, wat een bevestiging was van het negatieve resultaat bij deze proefpersonen in HOLOCORE bij opvolging na 1 jaar. Er werd geen informatie over de lange termijn geleverd voor de andere twee pediatrische proefpersonen die in het HOLOCORE-onderzoek werden behandeld met een succesvolle uitkomst na 1 jaar en die niet waren opgenomen in het vervolgonderzoek.

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 normale lagen van gestratificeerd cornea-epitheel vormen, die niet in de conjunctiva of omlaag migreren en niet binnendringen in basale oogstructuren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische veiligheidsgegevens waren beperkt tot *in-vitro*-tests van tumorgeniciteit van de menselijke, autologe celkweken. Deze tests omvatten karyotype van de cellen, adhesieonafhankelijke groei (celgroei in zachte agar) en groeifactorafhankelijke proliferatie. *In-vitro*-onderzoeken hebben geen aanwijzingen aan het licht gebracht van verankeringsonafhankelijke groei, groeifactoronafhankelijke groei, abnormale karyotypes of voorvallen van immortalisatie duidend op potentiële tumorgeniciteit.

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 bestaande uit volwassen cellen.

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 corticosteroïden 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

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Holoclar moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrrije containers.

Dit geneesmiddel bevat biologisch materiaal. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Holoclar hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Holoclar is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik. Vóór implantatie moet de identiteit 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.

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, en/of 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.

Voor meer informatie, zie het voorlichtingsmateriaal.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

Onbedoelde blootstelling aan Holoclar moet worden vermeden. In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Holoclar, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat mogelijk geïnfecteerd biologisch materiaal. Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Holoclar (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

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

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi 100
41125 Modena
Italië
Telefoon: +39 059 2058070
Telefax: 39 059 2058115

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

EU/1/14/987/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

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

Datum van laatste verlenging: 22/02/2024

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**

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italië

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, 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 HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel 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.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte 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-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP 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
- Gelijktijdig gebruik van topisch lidocaïne of anesthetica met adrenaline moet worden vermeden
- Risico op glaucoom en blefaritis
- 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 corticosteroïden na de transplantatie
- Het melden van vermoedelijke bijwerkingen

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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 product 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 VOORZORGSMATREGELEN 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat mogelijk geïnfecteerd biologisch materiaal. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

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

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Italië

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

EU/1/14/987/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Partij:

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 product 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 VOORZORGSMATREGELEN 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat mogelijk geïnfecteerd biologisch materiaal. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

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

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Italië

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

EU/1/14/987/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Partij:
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. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Holostem s.r.l.

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 medicijn 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 medicijn 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

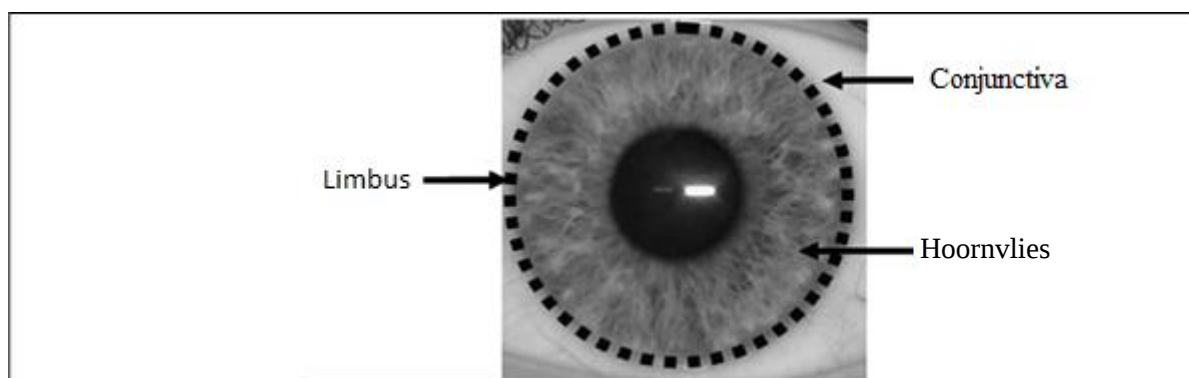
1. Wat is Holoclar en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit medicijn bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

Holoclar is een medicijn 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 geïmplantemd 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 geïmplantemd in het beschadigde hoornvlies, zodat uw oog normaal kan genezen.

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

Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter. Of u bent allergisch voor runderserum en muizencellen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw chirurg voordat dit medicijn aan u wordt toegediend.

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, kunt u dit medicijn niet toegediend krijgen (zie hierboven ‘Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen?’).

Indien u één van de volgende problemen heeft met uw ogen, moet die worden behandeld voordat dit medicijn 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 medicijn, 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 zijn er beperkte gegevens over of de behandeling 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 medicijnen?

Sommige oogdruppels bevatten een conserveringsmiddel dat ‘benzalkoniumchloride’ wordt genoemd. Deze stof beschadigt de cellen 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 medicijn 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 medicijn 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 limbaal 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 medicijnen 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 medicijnen inneemt, omdat Holoclar anders misschien niet werkt.

Lees de bijsluiter van de afzonderlijke medicijnen die u krijgt voor meer informatie over deze medicijnen.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

De meeste bijwerkingen treffen het oog; sommige ervan worden veroorzaakt door de chirurgische ingreep of de medicinale behandeling die daarbij wordt gegeven. 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, doordat de behandeling niet aanslaat, die binnen de 3 maanden na implantatie van Holoclar kunnen voorkomen. Neem in dat geval contact op met uw chirurg.

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
- Ontsteking van de oogleden (blefaritis)
- Oogcomplicaties door de operatie

Soms: kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen

- Oogaandoeningen – kleverigheid van het ooglid, bloeddoorlopen ogen, zwelling en ontsteking van het oog, dunner worden en troebel worden van het hoornvlies, oogirritatie, naar binnen draaien van het ooglid, naar binnen groeiende wimpers, groter worden van de pupil en tranende ogen
- Gevoeligheid voor licht
- Overgroei rondom het implantaat (metaplasie)
- Gevoel dat er een lichaamsvreemd voorwerp in het oog zit
- Infectie van het hoornvlies
- Ontsteking van het oog (conjunctivitis)
- De hechtingen scheuren
- Flauwvallen
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Overgeven
- Bloeding uit de huid van het ooglid
- Allergische ontsteking van de huid (allergische dermatitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw chirurg. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe wordt dit medicijn bewaard?

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP.

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 medicijn tijdens uw chirurgische ingreep wordt gebruikt, is het ziekenhuispersoneel ervoor verantwoordelijk dat het medicijn 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 medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn 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 medicijn wordt in diverse verpakkingslagen geplaatst die het medicijn beschermen tegen bacteriën en die ervoor zorgen dat Holoclar gedurende 36 uur bij een stabiele temperatuur wordt gehouden, indien het bij kamertemperatuur wordt bewaard (15-25 °C).

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 en fabrikant

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi 100,
Modena, 41125,
Italië
Telefoon: +39 059 2058070
Fax: +39 059 2058115

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit medicijn 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:

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Holoclar moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat menselijke epitheelcellen van de cornea. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Holoclar hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Bereiding voorafgaand aan toediening

Holoclar is een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat gereed is voor implantatie. Holoclar moet door een terdege opgeleid en bevoegd chirurg worden toegediend.

Toediening

Implantatie

Holoclar is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Holoclar mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en partijnummer niet overeenkomen met de identiteit van de patiënt.

Holoclar 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 gekweekte weefsel 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 afgedicht 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, met uitzondering van toepassing van lokale anesthesie door middel van lidocaïne, of het gebruik van anesthetica met adrenaline.

Gelijktijdig gebruik van Holoclar met oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere conserveermiddelen bevatten, wordt niet aanbevolen.

De toedieningsprocedure van Holoclar omvat het gebruik van antibiotica en corticosteroïden. Na implantatie moet volgens een geschikt behandelingsschema een topisch en systemisch anti-inflammatoir middel en profylactische behandeling met een antibioticum worden gegeven.

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

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Holoclar, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Holoclar (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.