

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar 79 000-316 000 células/cm² equivalente de tecido vivo

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* contendo células estaminais.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Holoclar consiste numa película circular transparente de 300 000 a 1 200 000 células epiteliais autólogas viáveis da córnea humana (79 000-316 000 células/cm²), incluindo, em média, 3,5% (0,4 a 16%) de células estaminais límbicas, de células amplificadoras transitórias e de células terminalmente diferenciadas derivadas de células estaminais, aderentes a uma camada de fibrina de suporte com 2,2 cm de diâmetro e conservadas em meio de transporte.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Equivalente de tecido vivo.

Película circular transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O tratamento de pacientes adultos portadores de deficiência moderada a grave das células estaminais límbicas (definida pela presença de neovascularização corneana superficial em pelo menos dois quadrantes da córnea, com envolvimento da parte central da córnea e acuidade visual gravemente diminuída), unilateral ou bilateral, causada por queimaduras oculares físicas ou químicas. A biópsia requer um mínimo de 1-2 mm² de limbo não danificado.

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento é apenas para uso autólogo.

Holoclar deve ser administrado por um cirurgião qualificado e devidamente treinado e destina-se exclusivamente a uso hospitalar.

Posologia

O número de células a administrar depende do tamanho (superfície em cm²) da superfície corneana. Cada preparação de Holoclar contém uma dose de tratamento individual com um número suficiente de células para cobrir a totalidade da superfície corneana. A dose recomendada de Holoclar é de 79 000-316 000 células/cm², correspondente a 1 cm² de medicamento/cm² de superfície defeituosa. Cada preparação de Holoclar destina-se a um único tratamento. O tratamento pode ser repetido se considerado indicado pelo médico assistente.

Após administração, terá de ser instituído tratamento antibiótico e anti-inflamatório adequado, conforme as recomendações do médico (ver secção 4.4).

Populações especiais

População idosa

A informação disponível sobre o uso de Holoclar em idosos é reduzida. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica (ver secções 4.8 e 5.1).

Compromisso hepático e renal

Não existem dados disponíveis sobre o uso de Holoclar em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Holoclar em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para implantação.

O manual de orientações fornece os pormenores técnicos completos dos procedimentos associados à utilização de Holoclar.

Biópsia

Para produzir Holoclar, é necessária a biópsia de 1-2 mm² de limbo não danificado. A biópsia é efetuada com anestesia local. O olho é submetido a lavagem da superfície ocular com solução salina equilibrada estéril para irrigação ocular, seguida do afastamento da conjuntiva do limbo para expor o local de colheita da amostra de córnea. Para colheita da biópsia, é praticada uma incisão de 2 x 2 mm. A biópsia é colocada no tubo de ensaio estéril fornecido contendo o meio de transporte. A biópsia deverá ser entregue ao fabricante num período de 24 horas após a sua colheita.

Tratamento pós-biópsia

Após a biópsia, tem de ser instituído um regime adequado de antibioterapia profilática.

Nalguns casos, é possível que as células estaminais límbicas fonte do paciente não possam ser expandidas ou que os critérios de produção não sejam satisfeitos, devido à reduzida qualidade da biópsia, a características do paciente ou a falhas de fabrico. Por conseguinte, pode não ser possível fornecer Holoclar. O cirurgião será informado o mais cedo possível no início do processo, devendo, nesse caso, escolher um tratamento alternativo para o paciente.

Implantação

Holoclar destina-se exclusivamente a ser usado para a regeneração autóloga de células estaminais límbicas em linha com a indicação terapêutica aprovada e deve ser administrado em condições de assepsia em combinação com peritomia límbica, desbridamento da conjuntiva e excisão do tecido fibrovascular corneano, de forma a preparar o leito recetor. Em seguida, o enxerto é colocado sob a conjuntiva desbridada. O enxerto em excesso é cortado e o seu bordo coberto com a conjuntiva, mediante a aplicação de 2 ou 3 pontos (suturas) de Vicryl ou fio de seda 8/0 de modo a selar fisicamente a lesão e a fixar a implantação. As pálpebras são mantidas fechadas sobre o enxerto com adesivo Steri-Strip.

Holoclar é geralmente implantado sob anestesia tópica retrobulbar ou parabolbar. Fica ao critério do cirurgião seguir outros procedimentos de anesthesiologia.

Tratamento pós-operatório

Após a implantação, tem de ser instituída terapêutica apropriada de antibioterapia anti-inflamatória e profilática tópica e sistémica.

Recomenda-se o seguinte regime terapêutico: Devem ser administrados comprimidos de doxiciclina 100 mg duas vezes por dia (ou amoxicilina 500 mg duas vezes por dia) e prednisona por via oral em dose diária de 0,5 mg/kg (dose máxima de 25 mg), durante 2 semanas a partir do dia da cirurgia. Após 2 semanas, deve suspender-se a antibioterapia sistémica e reduzir a dose diária de prednisona para 0,25 mg/kg (máximo de 12,5 mg) por dia durante 1 semana, para 0,125 mg/kg (máximo 5,0 mg) por dia na semana seguinte e depois suspender.

Duas semanas após a cirurgia, deve iniciar-se um tratamento tópico com corticosteroides, mediante a administração de gotas oculares de dexametasona a 0,1% sem conservantes, 1 gota três vezes por dia durante 2 semanas, reduzindo-se seguidamente para 1 gota duas vezes por dia durante 1 semana e depois para 1 gota uma vez por dia durante uma semana. Pode manter-se a aplicação tópica de corticosteroide em caso de inflamação ocular persistente.

Deve ser feito o seguimento da implantação através de vigilância adequada.

Para informação sobre a preparação e manuseamento de Holoclar, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a soro de bovino e células 3T3-J2 murinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aspetos gerais

Holoclar é um medicamento autólogo, pelo que não deve, em circunstância alguma, ser administrado a nenhum paciente que não o paciente dador.

Holoclar contém fibroblastos 3T3 de murino submetidos a irradiação letal e pode conter vestígios de soro fetal de bovino. Os pacientes com sensibilidade conhecida a soro de ratinho ou a soro fetal de bovino não devem ser tratados (ver secção 4.3).

Holoclar pode conter material biológico potencialmente infetado, embora o risco seja considerado baixo e esteja sujeito a controlo durante o processo de fabrico.

Precauções de utilização

A ocorrência concomitante de mau posicionamento das pálpebras, cicatrizes na conjuntiva com encurtamento do fórnix, anestesia corneana e/ou anestesia conjuntival ou hipostesia grave, pterígio e secura ocular grave são fatores de potenciais complicações. Sempre que possível, os problemas oculares concomitantes devem ser corrigidos antes da implantação de Holoclar.

Nos pacientes com inflamação ou infeções oculares agudas, a cirurgia deve ser adiada até haver recuperação devidamente documentada, visto que a inflamação pode comprometer o êxito do tratamento.

O procedimento de administração de Holoclar inclui o uso de antibióticos e corticosteroides (ver secção 4.2). Relativamente às informações relevantes sobre segurança, os médicos devem consultar o RCM destes medicamentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Tem de ser evitada a aplicação de gotas oftálmicas que contenham cloreto de benzalcónio e/ou outros conservantes. O cloreto de benzalcónio (assim como outros compostos de amónio quaternário) é citotóxico, pelo que as gotas que contenham este conservante podem danificar o epitélio corneano recém-regenerado. É necessário evitar outros agentes citotóxicos.

Não foram notificadas interações entre Holoclar e o tratamento pós-biópsia/pós-operatório recomendado na secção 4.2.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Holoclar em mulheres grávidas.

Não estão disponíveis estudos em animais no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, e tendo em conta que é necessário instituir terapêutica farmacológica no pós-operatório, é preferível evitar a utilização de Holoclar durante a gravidez.

Amamentação

Como medida de precaução, não se recomenda a implantação de Holoclar durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre os efeitos de Holoclar na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A natureza cirúrgica do procedimento necessário à implantação de Holoclar tem efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Por conseguinte, após o tratamento com Holoclar, deve restringir-se a condução e utilização de máquinas, devendo os pacientes seguir os conselhos do seu médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves são a perfuração da córnea e a queratite ulcerativa, as quais podem ocorrer nos 3 meses subsequentes à implantação de Holoclar e estão associadas à instabilidade do epitélio corneano, e a síncope vasovagal, que pode sobrevir no primeiro dia do pós-operatório devido a dor ocular. As reações adversas mais frequentes são as afeções oculares. A reação que ocorreu com maior frequência relacionada com o procedimento cirúrgico foi a hemorragia conjuntival (5%), que ocorre principalmente durante o primeiro dia do pós-operatório e tende a ser de intensidade ligeira, desaparecendo em poucos dias sem tratamento.

Quadro de reações adversas

As reações adversas notificadas em pacientes nos quais Holoclar foi implantado estão indicadas no quadro.

São usadas as seguintes classes para classificar as reações adversas segundo a sua frequência e ocorrência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ e $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infeção da córnea	Pouco frequentes

Doenças do sistema nervoso	Síncope vasovagal	Pouco frequentes
Afeções oculares	Blefarite	Muito frequentes
	Hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, anomalia do epitélio corneano, dor ocular, glaucoma/tensão intraocular aumentada, queratite ulcerativa	Frequentes
	Aderência da conjuntiva, hiperemia conjuntiva, edema da córnea, perfuração da córnea, irritação ocular, fotofobia	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hemorragia subcutânea	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Metaplasia da implantação	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Deiscência das suturas	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

A blefarite (10,5%) e as anomalias do epitélio corneano (3,5%) foram as reações adversas individuais mais frequentes não relacionadas com o procedimento cirúrgico. O glaucoma (3,5%) foi a reação adversa mais frequente considerada relacionada com o tratamento com corticosteroides (ver secções 4.2 e 4.4). As notificações de glaucoma incluíram reações adversas de tensão intraocular.

População pediátrica

A quantidade de dados sobre a segurança de Holoclar em crianças com menos de 7 anos de idade é inexistente e limitada para pacientes com idades entre 8 e 17 anos. Nos pacientes pediátricos incluídos nos estudos HLSTM01 (com 13, 14 e 16 anos de idade) e HLSTM02 (com 8 e 14 anos), o perfil de reações adversas não foi diferente do da população adulta.

População idosa

A quantidade de dados sobre pacientes idosos (n=12, >65 anos de idade) e muito idosos (n= 2, 75-84 anos de idade) é limitada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos oftalmológicos, outros medicamentos oftalmológicos, código ATC: S01XA19

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de ação de Holoclar é a substituição do epitélio corneano e das células estaminais límbicas perdidas em pacientes cujo limbo foi destruído por queimaduras oculares. Durante o processo de reparação da córnea, as células estaminais administradas irão multiplicar-se parcialmente, diferenciar-se e migrar para regenerar o epitélio corneano, bem como manter uma reserva de células estaminais que poderão regenerar de forma contínua o epitélio corneano.

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos convencionais para o Holoclar.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do medicamento foi avaliada num estudo multicêntrico de séries de casos, não controlado, de coorte e retrospectivo, realizado em 106 pacientes (estudo HLSTM01) de ambos os sexos, tratados relativamente à presença de deficiência moderada a grave das células estaminais límbicas (DCEL). A deficiência moderada a grave das DCEL foi definida em função da invasão de pelo menos dois quadrantes da superfície corneana por neovasos superficiais. Um total de 104 pacientes, com idades compreendidas entre os 13 e os 79 anos (média de 46,8 anos), foi incluído na análise da eficácia primária. No momento da administração do medicamento, a duração média da afeção desde a lesão era de 18 anos (mediana de 10 anos), 99% dos pacientes apresentava opacidade da córnea e 90% tinha perda grave da acuidade visual (1/10 ou menos da tabela de Snellen). O êxito do procedimento foi avaliado com base na presença de um epitélio corneano estável (isto é, ausência de anomalias epiteliais) sem recorrência significativa de neovascularização (não mais de um quadrante sem envolvimento da córnea central) 12 meses após a intervenção. Foi notificado um total de 75 (72,1%) tratamentos com êxito. Estes resultados foram confirmados numa análise de sensibilidade em que a neovascularização superficial foi avaliada por um auditor independente, a partir de fotos não identificadas dos olhos dos pacientes feitas antes e depois da implantação de Holoclar.

Outros parâmetros com relevância clínica foram analisados como avaliações da eficácia secundária.

O número de pacientes com sintomas (dor, sensação de queimadura ou fotofobia) diminuiu consideravelmente entre a pré-cirurgia (40 pacientes com pelo menos um sintoma: 38,5%) e um ano após o procedimento (12 pacientes: 11,5%).

Cinquenta e um pacientes (49,0%) tiveram uma melhoria da acuidade visual de pelo menos uma linha completa na tabela de Snellen (ou uma categoria, nos casos de deficiência grave). A proporção de pacientes com melhoria da acuidade visual foi superior entre aqueles que não apresentavam cicatrizes do estroma corneano (15/18 pacientes, 83,3%) comparativamente aos pacientes com cicatrização (36/81 pacientes, 44,4%). Quando os valores em cada categoria de acuidade visual foram convertidos no Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução (LogMAR), 47% dos casos (40 em 85 com valores não em falta) registaram uma melhoria igual ou superior a 3 equivalentes a linhas de Snellen.

Cinquenta e sete pacientes foram submetidos a queratoplastia após utilização do medicamento, com uma taxa de êxito de 42,1% (N=24), um ano após o transplante de córnea (isto é, com um epitélio corneano estável sem recorrência significativa de neovascularização).

População idosa

O estudo HLSTM01 incluiu um total de sete pacientes (6,7% da população do estudo) com idade igual ou superior a 65 anos no início do estudo, tendo sido incluídos sete pacientes adicionais (24,1%) no estudo HLSTM02. Embora sendo limitados no que diz respeito ao número de indivíduos, os dados de ambos os estudos mostraram uma taxa de êxito de cerca de 70% dos casos tratados na população idosa. Este nível de eficácia é similar ao observado no número total de pacientes tratados.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Holoclar em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da deficiência de células estaminais límbicas causada por queimaduras oculares (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O medicamento é implantado localmente.

Os estudos farmacocinéticos convencionais sobre absorção, biotransformação e eliminação não são aplicáveis a Holoclar, devido à sua natureza e ao uso clínico a que se destina. A análise imuno-histoquímica da córnea retirada de doentes com queratoplastia após tratamento com Holoclar demonstrou que as células estaminais transplantadas estabelecem uma camada normal de epitélio corneano estratificado, não migrando nem invadindo as estruturas oculares basais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos limitaram-se à realização de ensaios *in vitro* para testar a carcinogenicidade das culturas de células humanas autólogas. Estes ensaios incluíram a obtenção do cariótipo celular, o crescimento celular em ágar mole e a proliferação dependente de fatores de crescimento. Os estudos *in vitro* não revelam crescimento com perda de inibição por contacto suscetível de indicar potencial carcinogénico.

A segurança de Holoclar é demonstrada pelos resultados obtidos em dois estudos clínicos retrospectivos.

Os estudos não clínicos convencionais de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento não são considerados relevantes, dada a natureza e a utilização clínica a que o medicamento autólogo se destina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Meio de transporte (meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina).
Suporte de fibrina.

6.2 Incompatibilidades

Não foram realizados estudos formais de compatibilidade com Holoclar, pelo que este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos durante o período pós-operatório, até que a integridade do epitélio corneano se encontre plenamente restaurada. Entre as exceções contam-se os antibióticos profiláticos de uso não tópico e os corticosteroides administrados durante o período pós-operatório imediato.

6.3 Prazo de validade

36 horas.

Holoclar tem de ser aplicado até, no máximo, 15 minutos após a abertura da embalagem primária.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar entre 15°C e 25°C

Não refrigerar ou congelar.

Não irradiar (por exemplo, com raios X).

Não esterilizar.

Manter a embalagem primária de aço bem fechada para a proteger da contaminação bacteriana, fúngica e viral.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Holoclar é fornecido como uma dose de tratamento individual contida num recipiente com tampa de rosca. Cada recipiente contém 3,8 cm² de epitélio corneano humano autólogo aderente a um suporte de fibrina e imerso em meio de transporte.

O recipiente é acondicionado numa embalagem secundária de plástico, que por sua vez é colocada num saco de plástico estéril selado. O saco selado é acondicionado numa caixa não estéril, com isolamento térmico e controlo de temperatura, para transplante de órgãos. Por último, a caixa com isolamento térmico é acondicionada num saco fechado com fecho de correr para transporte.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Holoclar destina-se exclusivamente a uso autólogo. Antes da implantação, o nome do paciente deve ser cuidadosamente confirmado com a identificação do paciente/dador na documentação enviada e no recipiente do medicamento.

Deve evitar-se submeter a embalagem de Holoclar a qualquer agitação, inversão ou outras tensões mecânicas.

Para mais informação, consultar o material educativo.

Holoclar não pode ser submetido a esterilização. O recipiente e fecho devem ser cuidadosamente submetidos a inspeção visual para detetar qualquer inconformidade. Se a embalagem primária de Holoclar estiver danificada, se o aspeto visual do medicamento estiver alterado ou se forem identificados visualmente outros problemas, o medicamento não pode ser usado e terá de ser devolvido ao fabricante. Se a temperatura na caixa com isolamento térmico for diferente da referida nas condições de conservação, contacte o fabricante.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser enviados ao fabricante.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/987/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17/02/2015

Data da última renovação: 15/01/2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou

minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

As seguintes medidas adicionais de minimização do risco são necessárias para a utilização segura e eficaz do medicamento:

Material educativo para os profissionais de saúde darem formação sobre a utilização apropriada do medicamento e para minimizar os riscos, abordando os elementos essenciais de:

- Seleção de doentes
- Rastreabilidade de doentes e utilização de identificadores
- Biópsia, implantação e cuidados de acompanhamento
- Utilização contraindicada de gotas oftálmicas contendo cloreto de benzalcónio
- Risco de glaucoma e blefarite
- Incentivação da inscrição no registo
- Notificação de efeitos secundários suspeitos

O material educativo deve incluir também um Manual de Educação e um programa de formação que incluirá a verificação da compreensão da formação por parte dos médicos.

O material educativo para os doentes e/ou prestadores de cuidados deve abordar os seguintes elementos essenciais:

- Utilização contraindicada de gotas oftálmicas contendo cloreto de benzalcónio
- Efeitos secundários do tratamento pós-transplante com antibióticos e corticosteroides
- Informação dos doentes sobre o registo
- Notificação de efeitos secundários suspeitos

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de intervenção não controlado, multinacional, multicêntrico, prospetivo e aberto (HLSTM03) para avaliar a eficácia e a segurança de enxertos autólogos de células estaminais límbicas cultivadas para restauração do epitélio corneano em doentes com deficiência de células estaminais límbicas causada por queimaduras oculares	CSR Final Junho 2022

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SACO COM FECHO DE CORRER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar 79 000-316 000 células/cm² equivalente de tecido vivo.

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* e contendo células estaminais.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Este medicamento contém células de origem humana.

Holoclar consiste numa película circular transparente com 300 000 a 1 200 000 células epiteliais autólogas viáveis da córnea humana (79 000-316 000 células/cm²), incluindo, em média, 3,5% (0,4 a 16%) de células estaminais límbicas, de células amplificadoras transitórias e de células terminalmente diferenciadas derivadas de células estaminais, aderentes a uma camada de fibrina de suporte com 2,2 cm de diâmetro e conservadas em meio de transporte.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Meio de transporte (meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina).

Suporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Equivalente de tecido vivo.

Cada recipiente contém 3,8 cm² de epitélio corneano humano autólogo aderente a um suporte de fibrina e imerso em meio de transporte.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para implantação.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Material biológico potencialmente infetado.

Manusear com cuidado e evitar agitar, inverter ou submeter a outras tensões mecânicas.

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP : Dia/Mês/Ano

Hora: Horas/Minutos (CET)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar entre 15°C e 25°C.

Manter a embalagem primária de aço bem fechada para a proteger da contaminação bacteriana, fúngica e viral.

Não congelar.

Não esterilizar.

Não irradiar (por exemplo, com raios X).

Cada lote é fornecido em caixa com isolamento térmico e controlo de temperatura para transplante de órgãos.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento eventualmente não utilizado e seus resíduos devem ser enviados ao fabricante.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/987/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

LOTE No.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

<Não aplicável.>

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SACO DE PLÁSTICO (TERCIÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar 79 000-316 000 células/cm² equivalente de tecido vivo.

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* e contendo células estaminais.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Este medicamento contém células de origem humana.

Holoclar consiste numa película circular transparente com 300 000 a 1 200 000 de células epiteliais autólogas viáveis da córnea humana (79 000-316 000 células/cm²), incluindo, em média, 3,5% (0,4 a 16%) de células estaminais límbicas, de células amplificadoras transitórias e de células terminalmente diferenciadas derivadas de células estaminais, aderentes a uma camada de fibrina de suporte com 2,2 cm de diâmetro e conservadas em meio de transporte.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Meio de transporte (Meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina).
Suporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Equivalente de tecido vivo.

Cada recipiente contém 3,8 cm² de epitélio corneano humano autólogo aderente a um suporte de fibrina e imerso em meio de transporte.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para implantação.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Material biológico potencialmente infetado.

Manusear com cuidado e evitar agitar, inverter ou submeter a outras tensões mecânicas.

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL : Dia/Mês/Ano

Hora: Horas/Minutos (CET)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar entre 15°C e 25°C

Manter a embalagem primária de aço bem fechada para a proteger da contaminação bacteriana, fúngica e viral.

Não congelar.

Não esterilizar.

Não irradiar (por exemplo, com raios X).

Cada lote é fornecido em caixa com isolamento térmico e controlo de temperatura para transplante de órgãos.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser enviados ao fabricante.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/987/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

LOTE N. :

Nome e apelido do paciente:

Data de nascimento do paciente:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

<Não aplicável.>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RECIPIENTE COM TAMPA DE ROSCA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

DATA:

HORA: (Fuso horário)

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

LOTE N.º:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

AIM: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Holoclar 79 000 – 316 000 células/cm² de equivalente de tecido vivo.

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* contendo células estaminais.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu cirurgião.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu cirurgião. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

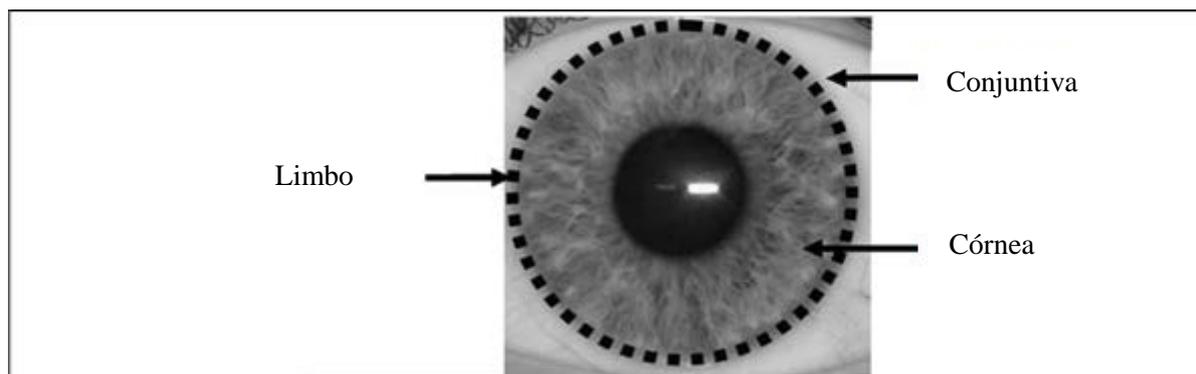
1. O que é Holoclar e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Holoclar
3. Como é administrado Holoclar
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Holoclar
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Holoclar e para que é utilizado

Holoclar é um medicamento usado para substituir células danificadas da córnea (a camada transparente que cobre a íris colorida na parte frontal do olho) incluindo células límbicas que normalmente ajudam a manter a saúde do seu olho.

Holoclar consiste numa camada das suas próprias células que cresceram (expansão *ex vivo*) a partir de uma amostra de células límbicas colhidas do seu olho durante um pequeno procedimento cirúrgico designado biópsia. Cada preparação de Holoclar é feita individualmente e destina-se a realizar um único tratamento, embora seja possível repetir os tratamentos. As células utilizadas para fabricar Holoclar são conhecidas como células límbicas autólogas:

- **Autólogo** significa que são as suas próprias células.
- O **limbo** faz parte do olho. É o contorno que rodeia o centro colorido (a íris) do seu olho. A figura mostra a localização do limbo no seu olho.
- O limbo contém **células límbicas** que normalmente contribuem para manter a saúde do seu olho. Algumas destas células são **células estaminais** que podem originar novas células. Estas novas células são capazes de substituir as células danificadas do seu olho.



Holoclar é implantado para reparar a superfície danificada do olho em adultos. Quando o olho é gravemente lesado por queimaduras físicas ou químicas, podem ocorrer múltiplas cicatrizes e o limbo pode ficar danificado. As lesões do limbo suspendem o processo normal de recuperação, o que significa que a lesão do seu olho nunca será devidamente recuperada.

Através da colheita de algumas células límbicas saudáveis, é produzida uma nova camada de tecido saudável em laboratório, sobre uma camada de suporte de fibrina, uma proteína estrutural. Esta camada de tecido é depois implantada por um cirurgião na córnea danificada, ajudando o seu olho a sarar de forma normal.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Holoclar

Holoclar não lhe pode ser administrado:

- se tem alergia a qualquer componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a soro de bovino e células de ratinho.

Advertências e precauções

Fale com o seu cirurgião antes de lhe ser administrado Holoclar.

Holoclar é preparado de forma individualizada a partir das suas próprias células, para se adaptar às suas necessidades, e não deve ser usado por mais ninguém a não ser por si.

Se possui uma infeção ocular aguda ou olhos inchados e vermelhos (inflamados), o seu tratamento deve ser adiado até ter recuperado.

O fabrico de Holoclar utiliza dois componentes de origem animal. Um deles é o soro fetal de bovino, que é obtido a partir de bovinos e é utilizado para ajudar as suas células a crescer. O outro componente é um tipo especial de célula de ratinho inativada que é usado para cultivar as suas células límbicas. Se tiver alergia a qualquer destes componentes, este medicamento não lhe poderá ser administrado (ver acima em “Holoclar não lhe pode ser administrado”).

Se tiver alguma das seguintes complicações oculares, elas devem ser tratadas antes de usar este medicamento:

- Pálpebras desiguais
- Cicatrizes na conjuntiva (a camada protetora sobre o branco do olho) com lesões na junção com a parte interna das pálpebras (encurtamento do fórnix)
- Incapacidade do seu olho para sentir dor (anestesia da córnea ou conjuntiva ou hipoestesia)
- Crescimento da conjuntiva sobre a córnea (pterígio)
- Secura ocular grave.

Outros casos em que Holoclar não pode ser utilizado

Mesmo que o cirurgião já tenha retirado uma pequena amostra de células límbicas (a biópsia) necessárias para fabricar o medicamento, pode acontecer que o tratamento com Holoclar não lhe possa ser administrado. Será o caso se a biópsia não tiver qualidade suficiente para o fabrico de Holoclar, se as células não puderem ser cultivadas em laboratório ou se as células cultivadas não preencherem todos os requisitos de qualidade. O seu cirurgião fornecer-lhe-á informação sobre este assunto.

Crianças e adolescentes

Até à data, apenas um reduzido número de crianças recebeu este tratamento, pelo que não se conhece a segurança ou a eficácia da utilização deste medicamento em crianças.

Problemas de rins e do fígado

Fale com o seu cirurgião antes do início do tratamento se tiver doenças hepáticas ou renais.

Outros medicamentos e Holoclar

Algumas gotas oculares contêm um conservante chamado "cloreto de benzalcônio". Este componente pode danificar as células que compõem Holoclar. Não utilize gotas oculares que contenham cloreto de benzalcônio e/ou outros conservantes. Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, deve adiar o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Holoclar é administrado no seu olho mediante cirurgia, o que influencia a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Por conseguinte, não conduza nem utilize máquinas após a implantação de Holoclar no seu olho, até que o seu cirurgião o informe de que o poderá fazer em segurança. Siga cuidadosamente os seus conselhos.

3. Como é administrado Holoclar

Holoclar só pode ser prescrito e administrado por um cirurgião oftalmologista num hospital. O tratamento com Holoclar é um procedimento em dois passos.

1.ª consulta: Colheita de biópsia

Na primeira consulta, o cirurgião efetua uma biópsia, o que significa que irá retirar uma pequena porção de tecido que contém células límbicas (do seu olho). Antes da biópsia, o cirurgião aplicará umas gotas oculares para anestésiar o seu olho e retirar cirurgicamente a biópsia. Esta biópsia será depois usada para fabricar Holoclar. Após a colheita da biópsia, o seu cirurgião irá prescrever um ciclo de antibioterapia para diminuir a possibilidade de ocorrência de uma infeção. São necessárias várias semanas para fabricar Holoclar.

2.ª consulta: Implantação de Holoclar

Na segunda consulta, o cirurgião irá:

- Anestésiar o seu olho
- Retirar a superfície da córnea com cicatrizes
- Substituí-la por Holoclar

No dia da cirurgia, o cirurgião irá anestésiar o seu olho e, em seguida, coser o bordo da sua nova córnea com pontos, de modo a garantir que Holoclar permanece no seu lugar. A sua pálpebra ficará fechada com adesivo durante três dias e o seu olho permanecerá ligado durante 10 a 15 dias após a implantação.

Após a cirurgia, ser-lhe-á prescrito um ciclo de medicamentos para assegurar a cura total: antibióticos para diminuir a possibilidade de infeção e esteroides para reduzir o inchaço e a irritação. É **muito**

importante que tome todos os medicamentos que o seu cirurgião lhe prescrever, pois, se não o fizer, Holoclar pode não ser eficaz.

Leia os folhetos informativos de cada medicamento que está a tomar para obter mais informações sobre esses medicamentos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o tratamento com Holoclar, fale com o seu cirurgião.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maior parte dos efeitos secundários, alguns dos quais causados pela cirurgia, afetam o olho. A maior parte dos efeitos secundários é ligeira e desaparece nas semanas que se seguem à cirurgia.

Os efeitos secundários mais graves são os problemas com a córnea (erosão) e a perfuração da córnea, que podem ocorrer nos 3 meses seguintes à implantação de Holoclar. Nestes casos, contacte o seu cirurgião.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Inflamação das pálpebras (blefarite)

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Hemorragia à volta do local da operação onde Holoclar foi implantado
- Problemas da córnea (erosão)
- Aumento da pressão ocular (glaucoma)
- Dor ocular
- Inflamação da córnea

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Afeções oculares — aderência da pálpebra, olhos vermelhos, inchaço ocular, perfuração da córnea e irritação ocular
- Sensibilidade à luz
- Crescimento excessivo à volta do enxerto (metaplasia)
- Infeção da córnea
- Rutura dos pontos
- Desmaio
- Hemorragia da pele da pálpebra

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu cirurgião. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente

através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Holoclar

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo.

Não conservar acima de 25°C nem abaixo de 15°C.

Não refrigerar ou congelar.

Manter Holoclar dentro do recipiente de aço, no saco de plástico, até à cirurgia. Tal destina-se a proteger o medicamento de contaminação bacteriana.

Holoclar não deve ser irradiado nem esterilizado.

Uma vez que este medicamento irá ser usado durante a sua cirurgia, a equipa hospitalar é responsável pela sua correta conservação antes e durante a sua utilização, bem como pela sua correta eliminação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Holoclar

- A substância ativa consiste em 300 000 a 1 200 000 células vivas do seu olho, 3,5% das quais são, em média, células estaminais. Cada centímetro quadrado de Holoclar contém entre 79 000 e 316 000 células.
- Existem dois excipientes: um é a fibrina — uma camada clara de suporte usada para manter Holoclar intacto, e a outra é um líquido contendo aminoácidos, vitaminas, sais e hidratos de carbono para conservar as células no frasco chamado meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina.

Qual o aspeto de Holoclar e conteúdo da embalagem

Holoclar é uma camada de células que se destinam a ser implantadas no seu olho. As células são mantidas vivas num pequeno recipiente estéril. O medicamento é acondicionado em várias camadas de embalagem para o proteger de bactérias e garantir que Holoclar se mantém a uma temperatura estável durante 36 horas, se for conservado à temperatura ambiente.

Cada embalagem contém uma dose de tratamento individual suficientemente grande para cobrir a sua córnea.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

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

Telefone: +39 0521 2791

Fax: +39 0521 774468

Email: info@chiesi.com

Fabricante

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

Via Glauco Gottardi 100, 41100 Modena, Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

(O RCM completo será fornecido como documento separado na embalagem do medicamento)