

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Holoclar equivalent van 79.000-316.000 cellen/cm² levend weefsel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

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

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Equivalent van levend weefsel.
Transparant, cirkelvormig vel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Lever- en nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor implantatie.

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

Biopsie

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

Behandeling na biopsie

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

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

Implantatie

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

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

Postoperatieve behandeling

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

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

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

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

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

Voorzorgen bij gebruik

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

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

De toedieningsprocedure van Holoclar omvat het gebruik van antibiotica en 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.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

Uit voorzorg wordt Holoclar niet aanbevolen voor implantatie tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen zijn corneaperforatie en ulceratieve keratitis, die kunnen optreden binnen 3 maanden na implantatie van Holoclar en die verband houden met de instabiliteit van het cornea-epitheel, en vasovagale syncope die optreedt op de eerste dag na de chirurgische ingreep ten gevolge van oogpijn. De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn oogaandoeningen. De vaakst voorkomende bijwerking die verband houdt met de chirurgische procedure was conjunctivale hemorragie (5%), die

veelal optreedt tijdens de eerste dag na de chirurgische ingreep en meestal van lichte intensiteit is en zonder behandeling binnen een paar dagen verdwijnt.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

Conventioneel, farmacodynamisch onderzoek is niet uitgevoerd voor Holoclar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

Eenenvijftig patiënten (49,0%) hadden een verbetering in gezichtsscherpte van ten minste één volle lijn op een Snellen-kaart (of één categorie voor de gevallen met een ernstige stoornis). Het percentage patiënten met een verbetering van de gezichtsscherpte was hoger bij de patiënten zonder een litteken

op het stroma van de cornea (15/18 patiënten; 83,3%) dan bij de patiënten met littekenvorming (36/81 patiënten; 44,4%). Wanneer categorische waarden voor gezichtsscherpte werden omgezet in het *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution* (LogMAR), had 47% van de gevallen (40 van de 85 met niet-ontbrekende waarden) een verbetering die gelijk was aan of groter was dan de equivalenten van 3 Snellen-lijnen.

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het product wordt lokaal geïmplant.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

36 uur.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren tussen 15°C en 25°C

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

Niet bestralen (bijvoorbeeld röntgenstralen)

Niet steriliseren

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

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

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Voor meer informatie, zie het voorlichtingsmateriaal.

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

doos gecontroleerde temperatuur afwijkt van de bewaarcondities, neem dan contact op met de fabrikant.

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

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

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

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

EU/1/14/987/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

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

Datum van laatste verlenging: 08/12/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2017

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