

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holoclar 79 000 - 316 000 клетки/cm² еквивалент на жива тъкан

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Ex-vivo експанзия на човешки автоложни клетки от роговичния епител, съдържащи стволови клетки.

2.2 Качествен и количествен състав

Holoclar се състои от прозрачен кръгъл лист от 300 000 до 1 200 000 жизнеспособни човешки автоложни клетки от роговичния епител (79 000 - 316 000 клетки/cm²), включително средно 3,5% (от 0,4 до 16%) лимбални стволови клетки и преходни амплифициращи и терминално диференцирани клетки, получени от стволови клетки, прикрепени към поддържащ слой от фибрин с диаметър от 2,2 cm и съхранявани в транспортна среда.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Еквивалент на живи тъкани.

Прозрачен, кръгъл лист.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък едностранен или двустранен дефицит на лимбални стволови клетки (дефиниран от наличието на повърхностна неоваскуларизация на роговицата в поне два квадранта на роговицата със засягане на централната част на роговицата и тежко нарушена зрителна острота), вследствие на физични или химични изгаряния на окото. За биопсията се изискват най-малко 1 – 2 mm² неувреден (корнеосклерален) лимб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Holoclar трябва да се прилага от подходящо обучен и квалифициран хирург и употребата му е ограничена само в болнична среда.

Дозировка

Този лекарствен продукт е предназначен само за автоложна употреба.

Количеството на клетките, които да се приложат, зависи от размера (площта в cm²) на повърхността на роговицата.

Всеки препарат Holoclar съдържа отделна терапевтична доза с достатъчен брой клетки за покриване на цялата повърхност на роговицата. Препоръчителната доза на Holoclar е 79 000 - 316 000 клетки/cm², съответстващо на 1 cm² от продукта/cm² увреден участък. Всяко изготвяне на продукта Holoclar е предназначено за еднократно лечение. Лечението може да се повтори, ако бъде преценено като необходимо от лекуващия лекар.

Приложението трябва да бъде последвано от подходяща схема на лечение с антибиотици и противовъзпалителни средства, според препоръките на лекаря (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Данните за употребата на Holoclar в популацията на пациенти в старческа възраст са ограничени. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени (вж. точки 4.8 и 5.1).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Липсват данни за употребата на Holoclar при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Данните за безопасността и ефикасността на Holoclar при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години са ограничени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За имплантиране.

Преди приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента върху етикета на Holoclar и придружаващата документация.

Пълните технически подробности за процедурата, свързана с употребата на Holoclar, са предоставени в обучителното ръководство.

Биопсия

За производството на Holoclar се изисква биопсия на 1 – 2 mm² неувреден лимб. Биопсията се извършва като се използва локална анестезия. Извършва се промивка на повърхността на окото със стерилен балансиран солеви разтвор за иригация на окото, последван от отделяне на конюнктивата от лимба за откриване на мястото за вземане на проба от роговицата. Прави се инцизия 2 x 2 mm за вземане на материала от биопсията. Материалът от биопсията се поставя в предоставената стерилна тестова епруветка, съдържаща транспортната среда. Производителят трябва да получи материала от биопсията в рамките на 24 часа от придобиването.

Лечение след биопсията

След биопсията, трябва да се приложи подходящ режим на профилактика с антибиотично лечение.

В някои случаи разширяването на лимбалните стволови клетки, изолирани от пациента, може да е невъзможно, или критериите за освобождаване на продукта може да не са удовлетворени поради лошо качество на биопсичния материал, характеристиките на пациента или неуспешно произвеждане. Следователно, възможно е да се случи така, че Holoclar да не може да бъде приложен. Хирургът ще бъде информиран възможно най-рано в процеса и той/тя трябва да избере алтернативно лечение за пациента.

Имплантиране

Holoclar е предназначен единствено за употреба при регенериране на автоложни лимбални стволови клетки, в съответствие с одобреното терапевтично показание, и трябва да се прилага при асептични условия едновременно с лимбална перитомия, отделяне на конюнктивата от

подлежащите тъкани и ексцизия на роговичната фиброваскуларна тъкан с цел подготовка на увредената тъкан. След това култивираната тъкан за имплантиране се поставя под отделената от подлежащите тъкани конюнктива. Излишното количество от материала за имплантиране се изрязва и ръбът се покрива с конюнктивата, като се прилагат 2 или 3 шева с конци викрил или копринени 8/0, за да се оформи физическо затваряне на лезията и да се фиксира имплантът. Клепачите се държат затворени над имплантата с лепенки steri-strip.

Holoclar по принцип се имплантира с прилагане на локална ретробулбарна или парабулбарна анестезия. По преценка на лекаря може да се използват други процедури анестезия, като се изключи употребата на локално приложен лидокаин или анестетици, съдържащи адреналин.

Следоперативно лечение

След имплантирането трябва да се приложи подходяща схема от локални и системни противовъзпалителни средства и профилактично антибиотично лечение.

Предлага се следната схема: от деня на операцията в продължение на 2 седмици трябва да се приложат доксициклин 100 mg таблетки два пъти дневно (или амоксицилин 500 mg два пъти дневно) и преднизон перорално с дневна доза 0,5 mg/kg (до максимална доза от 25 mg) на ден. След 2 седмици приложението на системни антибиотици трябва да се спре и дневната доза на преднизон трябва да се намали до 0,25 mg/kg (максимално 12,5 mg) на ден за 1 седмица, до 0,125 mg/kg (максимално 5,0 mg) на ден за следващата седмица и след това да се спре.

Две седмици след операцията трябва да се започне локално кортикостероидно лечение с капки за очи дексаметазон 0,1% без консервант, 1 капка три пъти дневно за 2 седмици, след което да се намали до 1 капка два пъти дневно за 1 седмица и 1 капка веднъж дневно за още една седмица. Приложението на локалния кортикостероиден препарат може да се продължи в случай на персистиращо очно възпаление.

Имплантирането трябва да бъде последвано от подходяща схема на наблюдение.

За подробни указания относно приготвянето, мерките, които трябва да се предприемат при случайна експозиция, и изхвърлянето на Holoclar вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към говежди серум и миши 3T3-J2 клетки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерни терапии на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на продукта.

Автоложна употреба

Holoclar е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Holoclar не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и партидният номер не съвпада с идентификаторите на пациента.

Реакции на свръхчувствителност

Holoclar съдържа летално облъчени миши 3T3 фибробластни клетки и може да съдържа следи от фетален говежди серум. Пациентите с известна чувствителност към миши или фетален говежди серум не трябва да бъдат лекувани (вж. точка 4.3).

Трансмисия на инфекциозен агент

Holoclar може да съдържа потенциално инфектиран биологичен материал.

Въпреки че Holoclar е тестван за стерилност и микоплазми, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Holoclar, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин..

Предпазни мерки при употреба

Трябва да се направи цялостна оценка на пациента, като се вземе предвид не само клиничната нужда на кандидата, но също и биологичните и патофизиологични изменения около раневото ложе, да се дефинира времето за всяка процедура и да се позволи правилното присаждане и растеж на стволните клетки от живата тъкан, от която се състои Holoclar. Трябва да се изключат съпътстващи операции и те да се предвидят или отложат след имплантирането на Holoclar.

Потенциалните фактори, водещи до усложнения, са съпътстващо неправилно позициониране на клепачите, заздравяла тъкан на конюнктивата със скъсяване на форникса, роговична анестезия и/или анестезия и/или тежка хипоестезия на конюнктивата, птериgium и тежък случай на сухо око. Съпътстващите очни проблеми трябва да бъдат отстранени преди имплантирането на Holoclar.

На всяка от стъпките от лечението с Holoclar трябва да се избягват локално приложен лидокаин или анестетици, съдържащи адреналин.

Лечението на пациентите с остро очно възпаление или инфекции трябва да се отложи до документиране на възстановяването им, тъй като възпалението може да компрометира успеха на лечението.

Не се препоръчва съпътстваща употреба на Holoclar с капки за очи, съдържащи бензалкониев хлорид и/или други консерванти (вж. точка 4.5).

Процедурата по прилагането на Holoclar включва използването на антибиотици и кортикостероиди (вж. точка 4.2). За съответната информация за безопасност лекарствата трябва да се консултират с кратките характеристики на тези лекарствени продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващата употреба на локално приложен лидокаин или анестетици, съдържащи адреналин, трябва да се избягва, тъй като те намаляват ефективността при формирането на колония.

Трябва да се избягват капки за очи, съдържащи бензалкониев хлорид и/или други консерванти. Бензалкониевият хлорид (както и други четвъртични амониеви съединения) е цитотоксичен и капките за очи, съдържащи този консервант, могат да увредят роговичния епител, конкретно пролиферативния базален слой, който е открит по време на процедурата за имплантиране. Трябва да се избягват други цитотоксични агенти.

Няма съобщения за взаимодействия между Holoclar и лечението след биопсията/операцията, предложено в точка 4.2.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Holoclar при бременни жени.

Липсват проучвания при животни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка и в светлината на изискването за следоперативно фармакологично лечение, за предпочитане е да се избягва употребата на Holoclar по време на бременност.

Кърмене

Като предпазна мярка, Holoclar не се препоръчва за имплантиране в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на Holoclar върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Holoclar повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини поради хирургическото естество на процедурата за имплантиране. Поради това, след лечение с Holoclar шофирането и работата с машини трябва да се отложат и пациентите трябва да спазват съветите на лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции са перфорация на роговицата и улцерозен кератит, които може да се появят в рамките на 3 месеца от имплантирането на Holoclar и са свързани с лошо присадени роговични стволони клетки и вазовагален синкоп, възникващ на първия ден след операцията, поради болка в окото. Най-честите нежелани реакции са очни нарушения. Най-често възникващите реакции, свързани с хирургическата процедура, са болка в окото (4,0 %), дефект на роговичния епител (3,4 %) и кървене в областта на конюнктивата (2,2%), като последното се появява предимно през първия ден след операцията и в повечето случаи е слабо и изчезва до няколко дни без лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти с имплантиран Holoclar в клиничните проучвания и от постмаркетинговия опит, са предоставени в таблицата.

Използвани са следните категории за групиране на нежеланите реакции по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA Системо- органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на роговицата, конюнктивит	Нечести
Нарушения на нервната система	Вазовагален синкоп, главоболие	Нечести
Нарушения на очите	Кървене в областта на конюнктивата, кървене в окото, дефект на роговичния епител, абразия/ерозия на роговицата, глаукома/повишено вътреочно налягане, кератит/улцерозен кератит, блефарит, болка в окото	Чести
	Адхезия на конюнктивата, гранулом на конюнктивата, хиперемия на конюнктивата,	Нечести

	оток на роговицата, перфорация на роговицата, изтъняване на роговицата, помътняване на роговицата, хипертрофия на роговицата, възпаление на окото, хифемия, дразнене в окото, фотофобия, ентропион, трихиазис, мидриаза, увеличено съзрение	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Подкожно кървене, алергичен дерматит	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Метаплазия на импланта, екстравазация на мястото на имплантата, усещане за чуждо тяло	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Усложнение при очната операция	Чести
	Неуспешна присадка, скъсване на шев, персистиращ дефект на роговичния епител, повръщане при процедурата	Нечести

Описание на избрани нежелани реакции

Болка в окото (4,0%) и дефект на роговичния епител (3,4%) са най-честите отделни нежелани реакции, които не са свързани с хирургическата процедура. Глаукома (1,9%) е най-честата нежелана реакция, свързана с кортикостероидното лечение (вж. точки 4.2 и 4.4). Съобщенията за глаукома включват нежелани реакции, свързани с вътреочното налягане.

Педиатрична популация

Липсва информация относно безопасността на Holoclar при деца до 5-годишна възраст и са налични само ограничени данни за пациентите на възраст 6 - 17 години. При педиатричните пациенти, включени в проучванията HLSTM01 (на възраст 13, 14 и 16 години), HLSTM02 (на възраст 8 и 14 години) и HOLOCORE (6 до 13 години), профилът на нежеланите реакции не се различава от този в популацията на възрастните пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Налична е само ограничена информация при пациентите в старческа възраст (n=16, >65 години) и напреднала старческа възраст (n= 4, 75-84 години).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, други офталмологични средства, АТС код: S01XA19

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Механизмът на действие на Holoclar е заместване на роговичния епител и изгубените лимбални стволови клетки при пациенти с разрушаване на лимба в следствие на изгаряния на очите. По време на процеса на възстановяване на роговицата, приложените стволови клетки са предназначени да се делят симетрично и асиметрично, като водят до диференциране и мигриране с цел регенериране на роговичния епител, както и за поддържане на резервоара от стволови клетки, които могат непрекъснато да регенерират роговичния епител.

Не са провеждани конвенционални фармакодинамични проучвания на Holoclar.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на лекарствения продукт е оценена в три ретроспективни, нерандомизирани, неконтролирани проучвания на серии от случаи (HLSTM01, HLSTM02 и HLSTM04), които събират цялата клинична информация от всички лекувани пациенти с налична начална документация с проследяване до 10 години. Ефикасността и безопасността на Holoclar е оценена също в едно проспективно, интервенционално, многонационално, многоцентрово, открито, неконтролирано проучване (HLSTM03 или HOLOCORE), включващо общо 80 пациенти, и в неговото дългосрочно проследяване (HOLOCORE FOLLOW-UP или HOLOCORE-FU).

Основното проучване HLSTM01 е многоцентрово, неконтролирано, нерандомизирано, ретроспективно клинично проучване на серии случаи, проведено, за да се оцени потенциалната ефикасност и безопасност на Holoclar при популация от 106 пациенти от двата пола с умерен до тежък недостиг на лимбални стволови клетки (LSCD), дължащ се на изгаряния на очите. Умереният до тежък LSCD е дефиниран според засягането на поне два квадранта от повърхността на роговицата от повърхностна неоваскуларизация.

В първичния анализ на ефикасността са включени общо 104 пациента на възраст между 13 и 79 години (средно 46,8 години). Към момента на прилагането на продукта, средната продължителност на състоянието след нараняването е 18 години (медианата на продължителността 10 години) при 99% от пациентите е налице помътняване на роговицата, а при 90% се наблюдава тежко увреждане на зрението (1/10^{та} или по-малко по таблицата на Snellen). Успехът на процедурата е оценен на базата на наличие на стабилен роговичен епител (т.е. отсъствие на недостиг на епител) без значима повторна поява на неоваскуларизация (не повече от един квадрант без засягане на централната част на роговицата) 12 месеца след интервенцията. Съобщава се за общо 75 (72,1%) приложения на лечението с успешен резултат. Тези резултати са потвърдени в анализ на чувствителността, където повърхностната неоваскуларизация е оценена от независим оценител от заслепени снимки на очите на пациентите, направени преди и след имплантирането на Holoclar.

Като вторични оценки за ефикасността са оценени и допълнителни значими за клиничната употреба параметри.

Частта от пациентите със симптоми (болка, парене или фотофобия) намалява значимо от състоянието преди операцията (40 пациенти с поне един симптом; 38,5%) до една година след процедурата (12 пациенти; 11,5%).

При петдесет и един пациенти (49,0%) се наблюдава подобрение на зрителната острота от поне една пълна линия по таблицата на Snellen (или една категория при случаите с тежко увреждане). Частта от пациентите с подобрение в зрителната острота е по-голяма при пациентите без заздравяла тъкан на роговична строма (15/18 пациенти, 83,%), отколкото при пациентите с такава тъкан (36/81 пациенти, 44,4%). При преобразуване на категориите стойности на зрителната острота в логаритъм от минималния ъгъл на резолюция (LogMAR), при 47% от случаите (40 спрямо 85 без липсващи стойности) се наблюдава подобрение, което е равно или по-голямо от 3 еквивалента на линия по Snellen.

На петдесет и седем пациенти е направена кератопластика след използването на продукта с честота на успех от 42,1% (N=24) една година след трансплантирането на роговица (т.е. със стабилен роговичен епител без значима повторна поява на неоваскуларизация).

Основното проучване HOLOCORE е многонационално, многоцентрово, проспективно, открито, неконтролирано, интервенционално клинично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността на Holoclar за възстановяване на роговичния епител при пациенти с умерен до тежък LSCD, дължащ се на изгаряния на очите. Проучването включва общо 76 възрастни и 4 педиатрични пациенти от двата пола. Педиатричните пациенти са включени за оценка на безопасността.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти с успешна трансплантация 12 месеца след първото лечение. Успешната трансплантация се оценява от независими оценители въз основа на 2D изображения като успех при 41% от възрастните пациенти с оценени резултати една година след първото лечение, като 57,8% от пациентите имат понижаване на степента на повърхностна роговична неоваскуларизация в същия период.

Делът на пациентите с успешна трансплантация, а също и с други подобрения, по преценка на изследователите от центъра, извършена чрез пряка инструментална и клинична оценка, е по-висок, отколкото според независимите оценители по изображения; по-конкретно изследователите от центъра преценяват общия резултат от лечението като успешен при 77,0% от пациентите и 82% от пациентите нямат дефекти на епитела.

Освен това успехът на трансплантацията по преценка на независимите оценители е по-висок, когато е оценен в съответствие с насоките на глобалния консенсус (Global Consensus paper), като 50,9% от пациентите са с благоприятен резултат. По подобен начин подобрението в стadiите на LSCD според насоките на глобалния консенсус е по-голямо (60,9%), отколкото степента, оценена по метода на квадрантите (57,8% от пациентите имат понижаване на степента на повърхностна роговична неоваскуларизация според независимите оценители).

При последната визита 82% от присъствалите пациенти нямат дефекти на епитела, 49,2% имат нормална лимбална хиперемия и 44,3% имат нормална роговична чувствителност. Продължителните симптоми на LSCD се подобряват, 75,4% от пациентите нямат усещане за парене, а 78,7% не съобщават повече за болка. Зрението като цяло има подобрение в най-добрата коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) във всички статистически значими времеви точки ($p < 0,001$), а общото здравословно състояние като цяло се запазва.

Пациентите с успешно присаждане на Holoclar в края на проучването HOLOCORE (резултат една година след имплантирането на Holoclar) влизат в проучването HOLOCORE-FU, предназначено да установи дългосрочната безопасност и поносимост на имплантирането на Holoclar и да потвърди ползата до шест години след лечението. Ефикасността се запазва по време на целия период на проследяване с минимум 60,0% успех на една година от трансплантацията (Ден 1 от проучването HOLOCORE-FU) до максимум 100% на шест години от трансплантацията (Ден 1 8001800 от проучването HOLOCORE-FU). За оценка на дългосрочната безопасност и поносимост нежеланите събития са сборни от основното проучване и проучването за проследяване, за да се установи също и потенциалният профил на безопасност при продължено проследяване. Няма нови тежки нежелани събития при проучването за проследяване (Follow-Up); съобщава се 1 случай на помътняване на роговицата, свързано с Holoclar.

Освен това две години след имплантирането на Holoclar пациентите, на които е извършена кератопластика, показват успешна роговична трансплантация: 85,7% ($n/N = 12/14$ при оценка, основана на метода на квадрантите, и 93,3% ($n/N = 14/15$), когато успехът се основава на общата клинична оценка на изследователя).

Резултатите от проучването показват също синергията между ACLSCT с Holoclar и кератопластика при лечението на LSCD.

Пациенти в старческа възраст

В проучването HLSTM01 са включени общо седем пациенти (6,7% от популацията на проучването) с възраст на изходно ниво 65 или повече години, седем пациенти (24,1%) са включени първоначално в проучването HLSTM02 и 6 пациенти (8,2%) са включени в HOLOCORE. Независимо от ограничението по отношение на броя на участниците, данните от тези проучвания показват честота на успех и ниво на ефикасност, подобни на наблюдаваното общо ниво при лекуваните пациенти.

Дългосрочните данни, събрани в проучването HOLOCORE-FU, потвърждават безопасността на Holoclar, тъй като няма свързани нежелани събития, докато степента на ефикасност се запазва. Двама от 4-мата пациенти, проследени в дългосрочното проучване, имат успешен резултат: 1 запазва успеха, както в HOLOCORE, а 1 отбелязва успех след кератопластиката. Сред другите двама с неуспешен резултат въз основа на измерването на хороидалната неоваскуларизация (CNV) в квадранти, един е оценен като успешен при клиничната оценка на изследователя, като окончателната степен на успех е 75% по общата оценка на изследователя.

Педиатрична популация

Проучванията HLSTM01 и HLSTM02 включват общо петима пациенти на възраст 8–17 години. Профилът на нежеланите реакции при тези педиатрични пациенти не се различава от този на популацията възрастни.

Проучването HOLOCORE включва 4 пациенти на възраст от 6 до 13 години (2 момчета и 2 момичета). Тези няколко пациенти не са включени в анализа за ефикасност, но всички параметри показват ниво на ефикасност, подобно на наблюдаваното при лекуваните пациенти като цяло. В педиатричната група възникват общо 12 нежелани събития, никое не се счита за сериозно, 2 са преценени като възможно свързани с хирургичната процедура при трансплантацията на Holoclar, но нито едно с Holoclar.

Дългосрочните данни, събрани в проучването HOLOCORE-FU за 2-мата включени в проучването педиатрични участници (на 6 и 13 години), потвърждават безопасността на Holoclar, тъй като няма възникнали свързани нежелани събития. Резултатът за ефикасност при тези пациенти е неуспешен, което потвърждава негативния резултат в HOLOCORE за тях при 1-годишното проследяване. Не е предоставена дългосрочна информация за другите двама педиатрични пациенти, лекувани в проучването HOLOCORE, с успешен резултат на 1 година и невключени в проучването за проследяване (Follow-Up).

5.2 Фармакокинетични свойства

Продуктът се имплантира локално.

Естеството и предвидената клинична употреба на Holoclar са такива, че конвенционалните фармакокинетични проучвания на абсорбцията, биотрансформацията и елиминирането са неприложими. Имунохистохимичен анализ на роговица, взета от пациенти с кератопластика след лечение с Holoclar, показва, че трансплантираните стволови клетки установяват нормален слой стратифициран корнеален епител, който не мигрира в конюнктивата или надолу и не навлиза в базалните очни структури.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за безопасността са ограничени до *in vitro* изпитвания на туморогенността на човешки автоложни клетъчни култури. Тези изпитвания включват клетъчен кариотип, независим от адхезията растеж (клетъчен растеж в мек агар) и пролиферация, зависима от растежния фактор. *In vitro* проучванията не показват доказателства за независим от твърд субстрат растеж, независим от растежния фактор растеж, абнормен кариотип или събития на имортализация, което е показателно за туморогенен потенциал.

Безопасността на Holoclar е доказана от резултатите, получени от две ретроспективни клинични проучвания.

Конвенционалните неклинични проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието не се считат за приложими поради естеството и предвидената клинична употреба на автоложния продукт, състоящ се от възрастни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Транспортна среда (среда на Eagles, модифицирана от Dulbecco, с добавен L-глутамин)
Фибринова подложка

6.2 Несъвместимости

Не са провеждани проучвания за съвместимостта на Holoclar и следователно този лекарствен продукт не трябва да се използва с други лекарствени продукти в следоперативния период до пълното възстановяване на целостта на роговичния епител. Изключенията включват антибиотици за профилактика, които не са с локално приложение, и кортикостероиди в непосредствения следоперативен период.

6.3 Срок на годност

36 часа

Holoclar трябва да се приложи не по-късно от 15 минути след отваряне на първичната опаковка.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява между 15 °C – 25 °C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да не се облъчва (напр. с рентгенови лъчи).

Да не се стерилизира

Съхранявайте стоманената първична опаковка плътно затворена, за да се предпази от бактериално, гъбично и вирусно замърсяване.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Holoclar се доставя под формата на една отделна терапевтична доза, намираща се в опаковка с капачка на винт. Всяка опаковка съдържа 3,8 cm² автоложен човешки роговичен епител върху фибринова подложка, покрит с транспортна среда.

Опаковката е поставена във вторична пластмасова опаковка, която е поставена в запечатана, стерилна пластмасова торбичка. Запечатаната торбичка е поставена в нестерилна кутия с термоизолация за транспортиране на органи, с температурен монитор. Накрая кутията с термоизолация е поставена в затворена с цип запечатана торбичка за транспортиране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със и приложение на лекарствения продукт

Holoclar трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, нечупливи и непронпускливи опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа биологичен материал. Медицинските специалисти, които работят с Holoclar, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и защита за очите), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Holoclar е предназначен единствено за автоложна употреба. Преди имплантирането самоличността на пациента трябва да се провери внимателно спрямо идентификацията на пациента/донора в документацията за изпращане и опаковката на продукта.

Трябва да се избягва каквото и да е разклащане, обръщане или друг механичен стрес на опаковката на Holoclar.

Holoclar не трябва да се стерилизира. Трябва да се извърши внимателна визуална проверка на опаковката и затварянето за наличие на повреди. Ако първичната опаковка на Holoclar е повредена, външният вид на продукта е променен и/или са идентифицирани видими частици, продуктът не трябва да се използва и трябва да се върне на производителя. Ако температурата, измерена в кутията с термоизолация, се отклонява от условията на съхранение, се свържете с производителя.

Вижте обучителните материали за допълнителна информация.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

Трябва да се избягва случайна експозиция на Holoclar. При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Holoclar, трябва да бъдат деконтаминирани с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Лекарственият продукт съдържа потенциално инфектиран биологичен материал.

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Holoclar (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Holostem s.r.l.,
Via Glauco Gottardi 100,
41125, Modena,
Италия
Телефон: +39 059 2058070
Телефакс: +39 059 2058115

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/987/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17/02/2015 г.

Дата на последно подновяване: 22/02/2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Следните допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум са необходими за безопасната и ефективна употреба на продукта:

Материалите за обучение за здравни специалисти трябва да осигурят обучение за правилната употреба на продукта и за свеждане на риска до минимум, давайки информация за ключовите елементи:

- Подбор на пациенти
- Проследяемост на пациентите и употреба на идентификатори

- Биопсия, грижи за имплантата и проследяване
- Противопоказана употреба на капки за очи, съдържащи бензалкониев хлорид
- Необходимост да се избягва съпътстваща употреба на лидокаин за локално приложение или анестетици, съдържащи адреналин
- Риск от глаукома и блефарит
- Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Материалите за обучение трябва да включват също Наръчник за обучение и обучителна програма, която ще съдържа проверка дали лекарите разбират осигуреното обучение.

Материалите за обучение за пациенти и/или полагащи грижи трябва да дават информация за следните ключови елементи:

- Противопоказана употреба на капки за очи, съдържащи бензалкониев хлорид
- Нежелани реакции при лечение с антибиотици и кортикостероиди след трансплантация
- Съобщаване на подозирани нежелани реакции

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЗАТВАРЯЩА СЕ С ЦИП ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holoclar 79 000 - 316 000 клетки/cm² еквивалент на жива тъкан.
Разширени *ex-vivo* автоложни човешки роговични епителни клетки, съдържащи стволови клетки.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Този продукт съдържа клетки от човешки произход.
Holoclar се състои от прозрачен кръгъл лист от 300 000 до 1 200 000 жизнеспособни автоложни човешки роговични епителни клетки (79 000 - 316 000 клетки/cm²), включително средно 3,5% (от 0,4 до 16%) лимбални стволови клетки и получени от стволови клетки преходни амплифициращи и терминално диференцирани клетки, поставени върху поддържащ слой от фибрин с диаметър от 2,2 cm и намиращи се в транспортна среда.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Транспортна среда (среда на Eagles, модифицирана от Dulbecco, с добавен L-глутамин).
Фибринова подложка.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Еквивалент на жива тъкан.
Всяка опаковка съдържа 3,8 cm² автоложен човешки роговичен епител върху фибринова подложка и потопен в транспортна среда.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
За имплантиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Потенциално инфектиран биологичен материал.

Да се работи внимателно, да се избягва каквото и да е разклащане, обръщане или друг механичен стрес.
Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: Дата/Месец/Година
В час: Час/Минута (СЕТ)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява между 15 °C – 25 °C
Съхранявайте стоманената първична опаковка плътно затворена, за да се предпази от бактериално, гъбично и вирусно замърсяване
Да не се замразява
Да не се стерилизира
Да не се облъчва (напр. с рентгенови лъчи)
Всяка партида се изпраща в кутия с термоизолация с контролиране на температурата за органен трансплант.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа потенциално инфектиран биологичен материал. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/987/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ПАРТИДА:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Неприложимо>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

<Неприложимо>

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ПЛАСТМАСОВА ТОРБИЧКА (ТРЕТИЧНА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holoclar 79 000 - 316 000 клетки/cm² еквивалент на жива тъкан.
Разширени ex-vivo автоложни човешки роговични епителни клетки, съдържащи стволови клетки.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Този продукт съдържа клетки от човешки произход.
Holoclar се състои от прозрачен кръгъл лист от 300 000 до 1 200 000 жизнеспособни автоложни човешки роговични епителни клетки (79 000 - 316 000 клетки/cm²), включително средно 3,5% (от 0,4 до 16%) лимбални стволови клетки и получени от стволови клетки преходни амплифициращи и терминално диференцирани клетки, поставени върху поддържащ слой от фибрин с диаметър от 2,2 cm и намиращи се в транспортна среда.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Транспортна среда (среда на Eagles, модифицирана от Dulbecco, с добавен L-глутамин)
Фибринова подложка

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Еквивалент на жива тъкан
Всяка опаковка съдържа 3,8 cm² автоложен човешки роговичен епител върху фибринова подложка и потопен в транспортна среда.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
За имплантиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Потенциално инфектиран биологичен материал
Да се работи внимателно, да се избягва каквото и да е разклащане, обръщане или друг механичен стрес.
Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: дата/месец/година

В час: час/минута (СЕТ)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява между 15 °C – 25 °C.

Съхранявайте стоманената първична опаковка плътно затворена, за да се предпази от бактериално, гъбично и вирусно замърсяване.

Да не се замразява.

Да не се стерилизира.

Да не се облъчва (напр. с рентгенови лъчи).

Всяка партида се изпраща в кутия с термоизолация с контролиране на температурата за органен трансплант.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа потенциално инфектиран биологичен материал. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/987/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ПАРТИДА:

Собствено и фамилно име на пациента:

Дата на раждане на пациента:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Неприложимо>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

<Неприложимо>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ОПАКОВКА С КАПАЧКА НА ВИНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Holoclar

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

ДАТА:

ЧАС: (Часова зона)

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ПРУ: Holostem s.r.l.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Holoclar 79 000 - 316 000 клетки/cm² еквивалент на жива тъкан.

Ex-vivo експанзия на автоложни човешки роговични епителни клетки, съдържащи стволови клетки.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия хирург.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия хирург. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

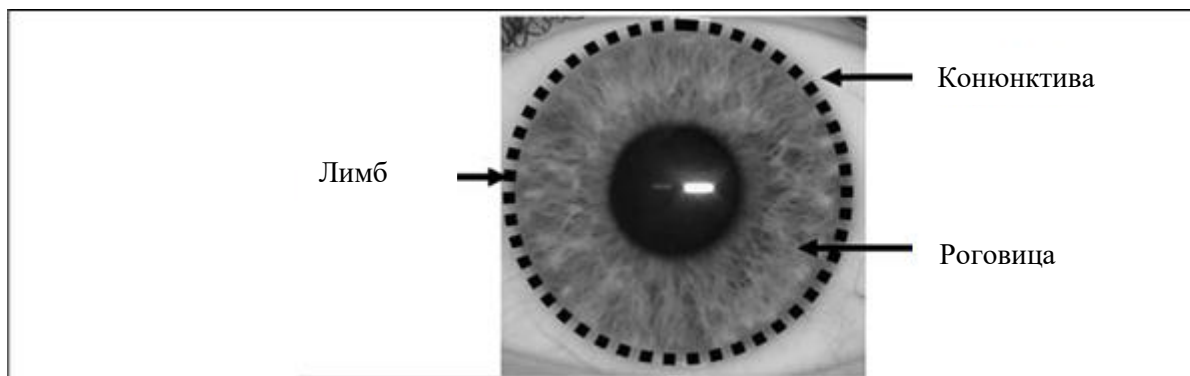
1. Какво представлява Holoclar и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Holoclar
3. Как се прилага Holoclar
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Holoclar
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Holoclar и за какво се използва

Holoclar е лекарство, използвано за подмяна на увредени клетки на роговицата (прозрачния слой, покриващ цветния ирис в предната част на окото), включително лимбални клетки, които обикновено помагат за поддържане на доброто състояние на Вашето око.

Holoclar се състои от слой от Ваши собствени клетки, които са размножени (*ex vivo* експанзия (извън организма)) от проба от лимбални клетки, взета от окото Ви по време на малка хирургическа процедура, наречена биопсия. Всяко изготвяне на продукта Holoclar се извършва индивидуално и е само за еднократно лечение, но леченията могат да се повтарят. Клетките, използвани за приготвяне на Holoclar, се наричат автоложни лимбални клетки:

- **Автоложни** означава, че те са Ваши собствени клетки.
- **Лимбът** е част от окото. Това е ръбът, заобикалящ цветния център (ириса) на окото Ви. На илюстрацията е посочено къде се намира лимбът в окото.
- Той съдържа **лимбални клетки**, които поддържат доброто състояние на Вашето око, като някои от тях са **стволови клетки**, които могат да регенерират нови клетки. Тези нови клетки могат да заменят увредените клетки в окото Ви.



Holoclar се имплантира за възстановяване на увредената повърхност на окото при възрастни пациенти. Когато окото е увредено от физически или химически изгаряния, могат да се появят множество ръбове и лимбът може да се увреди. Това увреждане спира нормалното заздравяване, което означава, че окото Ви никога няма да заздравее правилно.

Чрез вземането на няколко здрави лимбални клетки, в лабораторни условия, се извършва растеж на нов слой от здрава тъкан върху поддържащ слой от фибрин – „скеле“ от протеин. След това, този слой от тъкан се имплантира от хирург в увредената роговица, което помага за нормалното заздравяване на окото Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Holoclar

Holoclar не трябва да Ви бъде прилаган:

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6) или към говежди серум и миши клетки.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия хирург, преди да Ви бъде приложен Holoclar.

Holoclar се приготвя индивидуално от Ваши собствени клетки, осигуряващи съвместимост с Вашия организъм, и не трябва да се използва за никой друг, освен Вас.

Ако имате остра инфекция на окото или подути, зачервени (възпалени) очи, лечението ще бъде отложено до пълното Ви възстановяване.

При приготвянето на Holoclar се използват две съставки от животински произход. Едната е фетален говежди серум (от крави), и се използва за подпомагане на растежа на клетките. Другата съставка е специален вид неактивирана миша клетка, която се използва за растежа на Вашите лимбални клетки. Ако сте алергични към някоя от тези съставки, това лекарство (вж. по-горе 'Holoclar не трябва да Ви бъде прилаган') няма да може да Ви бъде приложено.

Ако имате някои от следните проблеми с очите, те трябва да се лекуват, преди да се използва това лекарство:

- несиметрични клепачи
- Заздравяла тъкан по конюнктивата (защитния слой над бялата част на окото) с увреждане на мястото на свързване с вътрешната част на клепачите (скъсяване на форникса)
- Невъзможност за усещане на болка в окото (анестезия на роговицата или конюнктивата или хипоестезия)
- Растеж на конюнктивата над роговицата (птериgium)
- Тежък случай на сухо око.

Други случаи, при които Holoclar не може да се използва

Дори, ако хирургът вече е взел малка проба от лимбални клетки (биопсия), необходима за произвеждането на лекарството, е възможно да не можете да получите лечение с Holoclar. Касае се за случаи, при които биопсията не е с достатъчно добро качество за произвеждане на Holoclar, растежът на клетките в лабораторията е невъзможен или получените от растежа клетки не отговарят на всички изисквания за качеството. Вашият хирург ще Ви информира за това.

Деца и юноши

Досега са лекувани само малък брой деца и поради това има ограничени данни дали лечението е безопасно да се използва при деца, или колко може да е ефикасно.

Бъбречни и чернодробни проблеми

Говорете с Вашия хирург преди началото на лечението, ако имате чернодробно или бъбречно заболяване.

Други лекарства и Holoclar

Някои капки за очи съдържат консервант, наречен „бензалкониев хлорид“. Тази съставка ще увреди клетките, от които е изграден Holoclar. Не използвайте капки за очи, съдържащи бензалкониев хлорид и/или други консерванти. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или кърмите, лечението с това лекарство трябва да се отложи.

Шофиране и работа с машини

Holoclar се прилага чрез операция на окото Ви и това ще окаже влияние върху способността Ви за шофиране и работа с машини. Поради това, не шофирайте и не работете с машини, след като Holoclar е поставен в окото Ви, докато Вашият хирург не Ви каже, че е безопасно да шофирате и работите с машини. Следвайте внимателно съветите на хирурга.

3. Как се прилага Holoclar

Holoclar може да се предписва и прилага само от очен хирург в болнично заведение. Лечението с Holoclar представлява процедура с две стъпки.

Посещение 1: Вземане на биопсия

При първото посещение хирургът ще направи биопсия, което означава вземане на малко количество тъкани, съдържащи лимбални клетки (от окото Ви). Преди биопсията хирургът ще постави капки за очи, с цел обезболяване на окото Ви, и по хирургичен път ще направи биопсията. След това, материалът от биопсията ще се използва за изготвянето на Holoclar. След като биопсията бъде взета, Вашият хирург ще Ви предпише курс на лечение с антибиотици за намаляване на вероятността от инфекция. За произвеждането на Holoclar ще са необходими няколко седмици.

Посещение 2: Имплантиране на Holoclar

При второто посещение хирургът ще:

- Обезболи окото Ви
- Ще отстрани старата заздравяла повърхност от роговицата
- Ще я замени с Holoclar

В деня на операцията, хирургът ще обезболи окото Ви, и след това ще закрепим рѳба на новата роговица с шевове, за да се гарантира, че Holoclar остава на място. Клепачът Ви ще бъде затворен с лепенка за три дни и на окото Ви ще бъде поставена превръзка за 10 до 15 дни след имплантирането.

След операцията ще Ви бъде предписан курс на лечение, за да се гарантира пълно оздравяване: антибиотици за намаляване на вероятността от инфекция и стероиди за намаляване на отока и дразненето. **Много** е важно да прилагате всички лекарства, които са Ви предписани от хирурга, тъй като в противен случай Holoclar може да няма ефект. Прочетете листовките на отделните лекарства, които Ви се дават, за допълнителна информация относно тези лекарства.

Попитайте Вашия хирург, ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с лечението с Holoclar.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции засягат окото, а някои са предизвикани от операцията или са свързани с фармакологичното лечение. Повечето реакции са леки и изчезват през седмиците след операцията.

Най-сериозните нежелани реакции са проблем с роговицата (ерозия) и перфорация на роговицата, причинена от неуспех на лечението, които могат да се появят в рамките на 3-те месеца след имплантирането на Holoclar. В такъв случай, моля, свържете се с Вашия хирург.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Кървене около мястото на операцията, където е поставен Holoclar
- Проблеми с роговицата (ерозия)
- Увеличено налягане в окото (глаукома)
- Болка в окото
- Възпаление на роговицата
- Възпаление на клепачите (блефарит)
- Очни усложнения, дължащи се на операцията

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Нарушения на очите – залепване на клепача, зачервяване, подуване и възпаление на окото, перфорация, изтъняване и потъмняване на роговицата, дразнене на окото, обръщане на клепача, растеж на миглите навътре, разширяване на зеницата и сълзене
- Чувствителност към светлина
- Прекомерен растеж около импланта (метаплазия)
- Усещане за чуждо тяло в окото
- Инфекция на роговицата
- Конюнктивит
- Скъсване на шевове
- Загуба на съзнание
- Главоболие
- Гадене
- Повръщане
- Кървене от кожата на клепача
- Алергичен дерматит

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия хирург. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Holoclar

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“.

Да не се съхранява над 25 °C или под 15 °C.

Да не се съхранява в хладилник и замразява.

Съхранявайте Holoclar в стоманата опаковка в пластмасовата торбичка до операцията. Това е с цел да се предпази от замърсяване с бактерии.

Holoclar не трябва да се облъчва или стерилизира.

Тъй като това лекарство ще се използва по време на операцията Ви, болничният персонал е отговорен за правилното съхранение на лекарството преди и по време на употребата, както и за неговото правилно изхвърляне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Holoclar

- Активното вещество се състои от 300 000 - 1 200 000 живи клетки от Вашето око, като от тях средно 3,5% са стволови клетки. Всеки квадратен сантиметър от Holoclar съдържа 79 0000 - 316 000 клетки.
- Има две помощни вещества: едното е фибрин - прозрачен поддържащ слой, използван за поддържане на целостта на Holoclar, а другата е течност, съдържаща аминокиселини, витамини, соли и въглехидрати за съхранение на клетките във флакона, наречен среда на Eagles, модифицирана от Dulbecco, с добавен L-глутамин.

Как изглежда Holoclar и какво съдържа опаковката

Holoclar представлява слой от клетки за имплантиране в окото Ви. Клетките се поддържат жизнеспособни в малка стерилна опаковка. Лекарството е поставено в няколко слоя от опаковки, които го предпазват от бактерии и гарантират, че Holoclar се съхранява при постоянна температура за 36 часа, ако се съхранява при стайна температура (15-25°C).

Всяка опаковка съдържа отделна доза за лечение, която е достатъчно голяма за покриването на роговицата Ви.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100,

Modena, 41125,

Италия

Телефон: +39 059 2058070

Факс: +39 059 2058115

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}>

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Holoclar трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, нечупливи и непропускливи опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки роговични епителни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Holoclar, трябва да вземат подходящи предпазни мерки, да носят

ръкавици, защитно облекло и предпазни очила, за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Holoclar е лекарствен продукт за модерна терапия, готов за имплантиране. Holoclar трябва да се прилага от подходящо обучен и квалифициран хирург.

Приложение

Имплантиране

Holoclar е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Holoclar не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и партидният номер не съвпада с идентификаторите на пациента. Holoclar трябва да се прилага при асептични условия едновременно с лимбална перитомия, отделяне на конюнктивата от подлежащите тъкани и ексцизия на роговичната фиброваскуларна тъкан с цел подготовка на увредената тъкан. След това култивираната тъкан за имплантиране се поставя под отделената от подлежащите тъкани конюнктива. Излишното количество от материала за имплантиране се изрязва и ръбът се покрива с конюнктивата, като се прилагат 2 или 3 шева с конци викрил или копринени 8/0, за да се оформи физическо затваряне на лезията и да се фиксира имплантатът. Клепачите се държат затворени над имплантата с лепенки steri-strip.

Holoclar по принцип се имплантира с прилагане на локална ретробулбарна или парабулбарна анестезия. По преценка на хирурга може да се използват други процедури за анестезия, като се изключи употребата на лидокаин за локална анестезия или анестетици, съдържащи адреналин, които трябва да се избягват.

Не се препоръчва съпътстваща употреба на Holoclar с капки за очи, съдържащи бензалкониев хлорид и/или други консерванти.

Процедурата по прилагането на Holoclar включва използването на антибиотици и кортикостероиди. След имплантирането трябва да се приложи подходяща схема от локални и системни противовъзпалителни средства и профилактично антибиотично лечение.

Имплантирането трябва да бъде последвано от подходяща схема на наблюдение.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Holoclar трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Holoclar (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.