

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Holoclar 79.000 - 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup> ισοδύναμου ζώντος ιστού

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

*Ex vivo* διογκούμενα αυτόλογα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα κερατοειδούς που περιέχουν βλαστοκύτταρα.

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Το Holoclar περιέχει ένα διαφανές κυκλικό φύλλο 300.000 έως 1.200.000 βιώσιμων αυτόλογων ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων κερατοειδούς (79.000 - 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup>), που περιέχουν κατά μέσο όρο 3,5% (0,4 έως 16%) βλαστοκύτταρα σκληροκερατοειδούς ορίου καθώς και μεταβατικά πολλαπλασιαστικά και τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα, προερχόμενα από βλαστοκύτταρα, επικολημένα σε υποστηρικτικό στρώμα ινώδους, διαμέτρου 2,2 cm και διατηρημένα στο υλικό μεταφοράς.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ισοδύναμο ζώντος ιστού.  
Διαφανές, κυκλικό φύλλο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή βλαστοκυτταρική ανεπάρκεια του σκληροκερατοειδούς ορίου (που ορίζεται από την παρουσία επιφανειακής νεοαγγείωσης του κερατοειδούς σε τουλάχιστον δύο τεταρτοκύκλια του κερατοειδούς, με συμμετοχή του κεντρικού τμήματος του κερατοειδούς, και σοβαρά διαταραγμένη οπτική οξύτητα), μονόπλευρη ή αμφίπλευρη, λόγω φυσικών ή χημικών οφθαλμικών εγκαυμάτων. Για τη βιοψία απαιτούνται τουλάχιστον 1 - 2 mm<sup>2</sup> ακέραιου σκληροκερατοειδούς ορίου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για αυτόλογη χρήση.  
Το Holoclar πρέπει να χορηγείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο και εξειδικευμένο χειρουργό και περιορίζεται μόνο σε νοσοκομειακή χρήση.

#### Δοσολογία

Η ποσότητα κυττάρων που πρόκειται να χορηγηθούν εξαρτάται από το μέγεθος (επιφάνεια σε cm<sup>2</sup>) της επιφάνειας του κερατοειδούς.

Κάθε σκεύασμα Holoclar περιέχει μια ατομική δόση θεραπείας με αριθμό κυττάρων επαρκή ώστε να καλύψει ολόκληρη την επιφάνεια του κερατοειδούς. Η συνιστώμενη δόση του Holoclar είναι 79.000 - 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup>, που αντιστοιχούν σε 1 cm<sup>2</sup> του προϊόντος ανά cm<sup>2</sup> της βλάβης. Κάθε σκεύασμα Holoclar προορίζεται μόνο για μία θεραπεία. Η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί ανάλογα με την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Μετά τη χορήγηση πρέπει να δίνεται κατάλληλο σχήμα θεραπείας με αντιβιοτικά και αντιφλεγμονώδη, σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ειδικοί πληθυσμοί *Ηλικιωμένοι*

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Holoclar σε ηλικιωμένους πληθυσμούς είναι περιορισμένα. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

#### *Ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια*

Τα δεδομένα για τη χρήση του Holoclar σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι διαθέσιμα.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Holoclar σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1, ωστόσο δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Τρόπος χορήγησης

Για εμφύτευση.

Αναλυτικές τεχνικές λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες που σχετίζονται με τη χρήση του Holoclar παρέχονται στο εκπαιδευτικό εγχειρίδιο.

#### *Βιοψία*

Για την παρασκευή του Holoclar, απαιτείται βιοψία 1 - 2 mm<sup>2</sup> ακέραιου σκληροκερατοειδούς ορίου. Η βιοψία πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία. Το μάτι υποβάλλεται σε έκπλυση της οφθαλμικής επιφάνειας με στείρο ισορροπημένο αλατούχο διάλυμα για πλύση του οφθαλμού και κατόπιν σε αποκόλληση του επιπεφυκότος από το σκληροκερατοειδές όριο ώστε να εκτεθεί η θέση συλλογής του δείγματος από τον κερατοειδή. Πραγματοποιείται τομή 2 x 2 mm ώστε να αφαιρεθεί το υλικό της βιοψίας.

Το δείγμα της βιοψίας τοποθετείται σε παρεχόμενο στείρο δοκιμαστικό σωλήνα που περιέχει υλικό μεταφοράς. Η βιοψία πρέπει να ληφθεί από τον παρασκευαστή εντός 24 ωρών από τη στιγμή της λήψης.

#### Θεραπεία μετά τη βιοψία

Μετά τη βιοψία, πρέπει να χορηγείται κατάλληλο σχήμα προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας.

Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι πιθανό τα αρχικά βλαστοκύτταρα του σκληροκερατοειδούς ορίου του ασθενούς να μην δύναται να διογκωθούν ή τα κριτήρια αποδέσμευσης να μην πληρούνται λόγω κακής ποιότητας της βιοψίας, των χαρακτηριστικών του ασθενούς ή λόγω αστοχίας κατά την παρασκευή. Επομένως, ενδέχεται το Holoclar να μην μπορεί να χορηγηθεί. Ο χειρουργός θα ενημερωθεί το συντομότερο κατά τη διαδικασία και πρέπει επομένως να επιλεγεί διαφορετική θεραπεία για τον ασθενή.

#### *Εμφύτευση*

Το Holoclar προορίζεται αποκλειστικά για χρήση κατά την αναζωογόνηση με αυτόλογα βλαστοκύτταρα του σκληροκερατοειδούς ορίου σύμφωνα με την εγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη και πρέπει να χορηγείται υπό άσηπτες συνθήκες σε συνδυασμό με περιτομή του σκληροκερατοειδούς ορίου, υποσκαφή του επιπεφυκότος και εκτομή του ινώδους-αγγειακού ιστού του κερατοειδούς κατά την προετοιμασία του στρώματος της βλάβης. Στη συνέχεια, εφαρμόζεται το ένθεμα κάτω από τον υποσκαμμένο επιπεφυκότα. Το επιπλέον τμήμα του ενθέματος αποκόπτεται και το άκρο καλύπτεται με τον επιπεφυκότα εφαρμόζοντας 2 ή 3 ράμματα vicryl ή μεταξιού 8/0 ώστε η βλάβη να προστατευθεί με ένα φυσικό περίβλημα και το εμφύτευμα να ασφαλιστεί. Τα βλέφαρα διατηρούνται κλειστά πάνω από το ένθεμα με αυτοκόλλητη ταινία συγκράτησης.

Το Holoclar εμφυτεύεται γενικά υπό τοπική οπισθοβολβική ή παραβολβική αναισθησία. Άλλες αναισθησιολογικές διαδικασίες μπορεί να ακολουθηθούν κατά την κρίση του χειρουργού.

#### Μετεγχειρητική θεραπεία

Μετά την εμφύτευση, πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλο σχήμα τοπικής και συστημικής αντιφλεγμονώδους και προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας.

Συνιστάται το παρακάτω σχήμα: Δισκία δοξυκυκλίνης 100 mg δύο φορές ημερησίως (ή αμοξικιλίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως) και πρεδνιζόνης από το στόμα με ημερήσια δόση 0,5 mg/kg (έως μέγιστη δόση 25 mg) ημερησίως πρέπει να χορηγούνται από την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και για 2 εβδομάδες. Ύστερα από 2 εβδομάδες η συστημική χορήγηση αντιβιοτικών πρέπει να διακόπτεται και η ημερήσια δόση πρεδνιζόνης πρέπει να μειώνεται στα 0,25 mg/kg (μέγιστο 12,5 mg) ημερησίως για 1 εβδομάδα, στα 0,125 mg/kg (μέγιστο 5,0 mg) ημερησίως για την επόμενη εβδομάδα και κατόπιν να διακόπτεται.

Δύο εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, πρέπει να χορηγείται θεραπεία με τοπικό κορτικοστεροειδές κολλύριο δεξαμεθαζόνης 0,1% χωρίς συντηρητικά, 1 σταγόνα τρεις φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες, κατόπιν να μειώνεται σε 1 σταγόνα δύο φορές ημερησίως για 1 εβδομάδα και 1 σταγόνα άπαξ ημερησίως για μία ακόμη εβδομάδα. Το τοπικό κορτικοστεροειδές μπορεί να συνεχιστεί σε περίπτωση εμμένουσας οφθαλμικής φλεγμονής.

Μετά την εμφύτευση πρέπει να ακολουθεί κατάλληλο σχήμα παρακολούθησης.

Για πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία και το χειρισμό του Holoclar, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. ή στον βόειο ορό και τα κύτταρα μυός 3T3-J2.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Το Holoclar είναι ένα αυτόλογο προϊόν και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να χορηγείται σε οποιονδήποτε άλλον εκτός από τον δότη ασθενή.

Το Holoclar περιέχει κύτταρα ινοβλάστη μυός 3T3 που έχουν υποβληθεί σε θανατηφόρο ακτινοβολία και μπορεί να περιέχει ίχνη βόειου εμβρυϊκού ορού. Οι ασθενείς με γνωστή ευαισθησία σε μύες ή βόειο εμβρυϊκό ορό δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται (βλ. παράγραφο 4.3).

Το Holoclar μπορεί να περιέχει δυνητικά μολυσμένο βιολογικό υλικό. Παρόλα αυτά ο κίνδυνος θεωρείται χαμηλός και ελεγχόμενος κατά την παρασκευή.

#### Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ταυτόχρονη παθολογική θέση βλεφάρων, οι ουλές του επιπεφυκότος με στένωση της ψαλίδας, η αναισθησία κερατοειδούς και/ή η αναισθησία του επιπεφυκότος ή η οξεία υπαισθησία, το πτερύγιο και η οξεία ξηροφθαλμία είναι πιθανοί παράγοντες επιπλοκών. Εφόσον είναι δυνατό, ταυτόχρονα οφθαλμικά προβλήματα πρέπει να διορθώνονται πριν από την εμφύτευση του Holoclar. Εάν οι ασθενείς πάσχουν από οξεία φλεγμονή ή λοιμώξεις των οφθαλμών, η διαδικασία πρέπει να αναβάλλεται μέχρι να επιβεβαιωθεί η ανάρρωσή τους, καθώς η φλεγμονή μπορεί να εμποδίσει την επιτυχία της θεραπείας.

Η διαδικασία της χορήγησης του Holoclar περιλαμβάνει τη χρήση αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2). Για σχετικές πληροφορίες ασφάλειας, οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευονται την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Κολλύρια που περιέχουν χλωριούχο βενζαλκόνιο και/ή άλλα συντηρητικά πρέπει να αποφεύγονται. Το χλωριούχο βενζαλκόνιο (καθώς και άλλες τεταρτοταγείς ενώσεις του αμμωνίου) είναι κυτταροτοξικό και τα κολλύρια που περιέχουν αυτό το συντηρητικό μπορεί να τραυματίσουν το νέο αναζωογονημένο επιθήλιο του κερατοειδούς. Άλλοι κυτταροτοξικοί παράγοντες πρέπει να αποφεύγονται.

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Holoclar και της θεραπείας που προτείνεται μετά τη βιοψία/μετεγχειρητικά στην παράγραφο 4.2.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Holoclar σε έγκυο γυναίκα.

Δεν διατίθενται μελέτες σε ζώα όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, δεδομένου ότι απαιτείται μετεγχειρητική φαρμακευτική θεραπεία, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Holoclar κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Σαν προληπτικό μέτρο, το Holoclar δεν συνιστάται για εμφύτευση κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για την επίδραση του Holoclar στη γονιμότητα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Λόγω της χειρουργικής φύσης της υποκείμενης διαδικασίας, η εμφύτευση του Holoclar έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επομένως, μετά τη θεραπεία με Holoclar, η οδήγηση και η χρήση μηχανών πρέπει να είναι περιορισμένες και οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις συμβουλές του θεράποντος ιατρού τους.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι η διάτρηση του κερατοειδούς και η ελκώδης κερατίτιδα, οι οποίες ενδέχεται να εκδηλωθούν εντός 3 μηνών από την εμφύτευση του Holoclar και σχετίζονται με τη αστάθεια του επιθηλίου του κερατοειδούς, καθώς και η αγγειοπνευμονογαστρική συγκοπή που εκδηλώνεται την πρώτη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση λόγω του οφθαλμικού πόνου. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι οφθαλμικές διαταραχές. Η πιο συχνή αντίδραση που σχετίζεται με τη χειρουργική διαδικασία είναι η αιμορραγία του επιπεφυκότος (5%), η οποία εμφανίζεται κυρίως στη διάρκεια της πρώτης ημέρας μετά τη χειρουργική επέμβαση, τείνει να είναι ήπιας έντασης και εξαφανίζεται εντός λίγων ημερών χωρίς θεραπεία.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εμφύτευση με Holoclar παρατίθενται στον πίνακα.

Οι παρακάτω κατηγορίες χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά συχνότητα εμφάνισης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία / οργανικό σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητη αντίδραση</b>	<b>Συχνότητα</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη κερατοειδούς	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αγγειοπνευμονογαστρική συγκοπή	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Βλεφαρίτιδα	Πολύ συχνές
	Αιμορραγία του επιπεφυκότος, αιμορραγία των οφθαλμών, βλάβη επιθηλίου κερατοειδούς, οφθαλμικός πόνος, γλαύκωμα/αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, ελκώδης κερατίτιδα	Συχνές
	Σύμφυση του επιπεφυκότος, υπεραιμία του επιπεφυκότος, οίδημα κερατοειδούς, διάτρηση κερατοειδούς, ερεθισμός ματιών, φωτοφοβία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υποδόρια αιμορραγία	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Μεταπλασία του εμφυτεύματος	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Ρήξη ράμματος	Όχι συχνές

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η βλεφαρίτιδα (10,5%) και η βλάβη στο επιθήλιο του κερατοειδούς (3,5%) ήταν οι πιο κοινές μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν σχετίζονται με τη χειρουργική διαδικασία. Το γλαύκωμα (3,5%) ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που θεωρείται ότι σχετίζεται με τη θεραπεία κορτικοστεροειδούς (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Οι αναφορές για γλαύκωμα συμπεριλάμβαναν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετικά με την ενδοφθάλμια πίεση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του Holoclar σε παιδιά ηλικίας έως 7 ετών και υπάρχουν μόνο περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας 8 - 17 ετών. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες HLSTM01 (ηλικίας 13, 14 και 16 ετών) και HLSTM02 (ηλικίας 8 και 14 ετών) το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν ήταν διαφορετικό από εκείνο του ενήλικου πληθυσμού.

#### Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν μόνο περιορισμένες πληροφορίες για τους ηλικιωμένους (n=12, >65 ετών) και πολύ ηλικιωμένους (n= 2, 75-84 ετών) ασθενείς.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, λοιπά οφθαλμολογικά, κωδικός ATC: S01XA19

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο μηχανισμός δράσης του Holoclar είναι η αντικατάσταση του επιθηλίου του κερατοειδούς και των απολεσθέντων βλαστοκυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου σε ασθενείς στους οποίους το σκληροκερατοειδές όριο έχει καταστραφεί από οφθαλμικά εγκαύματα. Κατά τη διαδικασία της αποκατάστασης του κερατοειδούς, τα χορηγούμενα βλαστοκύτταρα προορίζονται για να πολλαπλασιαστούν, να διαφοροποιηθούν και να μετεγκατασταθούν εν μέρει, με σκοπό την αναγέννηση του επιθηλίου του κερατοειδούς, καθώς και για να διατηρήσουν ένα απόθεμα βλαστοκυττάρων που θα μπορούν να αναγεννούν διαρκώς το επιθήλιο του κερατοειδούς.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συμβατικές φαρμακοδυναμικές μελέτες για το Holoclar

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος εκτιμήθηκε σε πολυκεντρική, με σειρά περιστατικών, μη ελεγχόμενη, αναδρομική μελέτη κούρτης σε 106 ασθενείς (μελέτη HLSTM01) και των δύο φύλων, που έλαβαν θεραπεία για μέτρια έως σοβαρή βλαστοκυτταρική ανεπάρκεια του σκληροκερατοειδούς ορίου (LSCD). Η μέτρια έως σοβαρή LSCD ορίστηκε ανάλογα με τη διήθηση τουλάχιστον δύο τεταρτοκυκλίων της επιφάνειας του κερατοειδούς από επιφανειακά νέα αγγεία. Στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας συμπεριλήφθηκαν συνολικά 104 ασθενείς, ηλικίας από 13 έως 79 ετών (μέση ηλικία 46,8 ετών). Κατά τη χορήγηση του προϊόντος, η μέση διάρκεια της πάθησης από τη στιγμή του τραύματος ήταν 18 έτη (μέση τιμή 10 έτη), το 99% των ασθενών είχε θολερότητα του κερατοειδούς και το 90% αυτών είχε σοβαρή δυσλειτουργία στην όραση (1/10<sup>ο</sup> ή λιγότερο στο διάγραμμα Snellen). Η επιτυχία της διαδικασίας εκτιμήθηκε με βάση την παρουσία σταθερού επιθηλίου του κερατοειδούς (δηλαδή, απουσία επιθηλιακών βλαβών) χωρίς σημαντική επανεμφάνιση νεοαγγείωσης (όχι περισσότερο από ένα τεταρτοκύκλιο χωρίς συμμετοχή του κεντρικού τμήματος του κερατοειδούς) σε 12 μήνες μετά την παρέμβαση. Συνολικά αναφέρθηκαν 75 (72,1%) θεραπείες με επιτυχή έκβαση. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μία ανάλυση ευαισθησίας όπου η επιφανειακή νεοαγγείωση εκτιμήθηκε από ανεξάρτητο αξιολογητή που δεν γνώριζε τη θεραπεία, βάσει φωτογραφιών των οφθαλμών των ασθενών που ελήφθησαν πριν και μετά την εμφύτευση του Holoclar.

Εκτιμήθηκαν περισσότερες κλινικά σχετικές παράμετροι ως δευτερεύουσες αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας.

Το ποσοστό ασθενών με συμπτώματα (πόνος, καύσος ή φωτοφοβία) μειώθηκε σημαντικά από το διάστημα πριν από την επέμβαση (40 ασθενείς με τουλάχιστον ένα σύμπτωμα, 38,5%) έως ένα έτος μετά τη διαδικασία (12 ασθενείς, 11,5%).

Η οπτική οξύτητα πενήντα ένα ασθενών (49,0%) βελτιώθηκε κατά μία τουλάχιστον πλήρη γραμμή στο διάγραμμα Snellen (ή κατά μία κατηγορία για τις περιπτώσεις με οξεία διαταραχή). Το ποσοστό ασθενών με βελτίωση της οπτικής οξύτητας ήταν υψηλότερο μεταξύ εκείνων που δεν είχαν ουλή στο στρώμα του κερατοειδούς (15/18 ασθενείς, 83,3%) συγκριτικά με εκείνους που είχαν ουλές (36/81 ασθενείς, 44,4%). Όταν οι κατηγορικές τιμές για την οπτική οξύτητα μετατράπηκαν στον λογάριθμο της ελάχιστης γωνίας ανάλυσης (LogMAR), το 47% των περιστατικών (40 από 85 με μη ελλειπείς τιμές) εμφάνισε βελτίωση ίση με ή μεγαλύτερη από 3 ισοδύναμα γραμμής του διαγράμματος Snellen.

Πενήντα επτά ασθενείς υποβλήθηκαν σε κερατοπλαστική μετά τη χρήση του προϊόντος με ποσοστό επιτυχίας 42,1% (N=24) ένα χρόνο μετά την μεταμόσχευση κερατοειδούς (δηλαδή με σταθερό επιθήλιο κερατοειδούς χωρίς σημαντική επανεμφάνιση νεοαγγείωσης).

#### Ηλικιωμένοι

Στη μελέτη HLSTM01 συμμετείχαν συνολικά επτά ασθενείς (6,7% του πληθυσμού της μελέτης) με ηλικία 65 ετών και άνω κατά την έναρξη και επτά επιπλέον ασθενείς (24,1%) συμπεριλήφθηκαν στην HLSTM02. Παρόλο που είναι περιορισμένα σε σχέση με τον αριθμό των ασθενών, τα δεδομένα και από τις δύο μελέτες έδειξαν ποσοστό επιτυχίας περίπου 70% των περιπτώσεων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Αυτό το επίπεδο αποτελεσματικότητας είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε γενικά στον πληθυσμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Holoclar σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της βλαστοκυτταρικής ανεπάρκειας του σκληροκερατοειδούς ορίου λόγω οφθαλμικών εγκαυμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.



Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το προϊόν εμφυτεύεται τοπικά.

Η φύση και η προοριζόμενη κλινική χρήση του Holoclar είναι τέτοιες που δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες σχετικά με την απορρόφηση, τον βιομετασχηματισμό και την αποβολή. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση του κερατοειδούς που ελήφθη από την κερατοπλαστική των ασθενών μετά τη θεραπεία με Holoclar, κατέδειξε ότι τα βλαστοκύτταρα που μεταμοσχεύθηκαν συνθέτουν ένα φυσιολογικό στρώμα διαστρωματωμένου επιθηλίου του κερατοειδούς, που δεν μετεγκαθίσταται ούτε εισβάλλει τις βασικές οφθαλμικές δομές.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια περιορίζονταν σε *in vitro* δοκιμασίες ογκογένεσης των ανθρώπινων αυτόλογων κυτταρικών καλλιιεργειών. Αυτές οι δοκιμασίες περιελάμβαναν κυτταρικό καρυότυπο, ανάπτυξη κυττάρων σε μαλακό άγαρ και κυτταρικό πολλαπλασιασμό που εξαρτάται από αυξητικούς παράγοντες. Μελέτες *in vitro* δεν έχουν αποκαλύψει κανένα αποδεικτικό στοιχείο ανάπτυξης κυττάρων, ανεξάρτητο της προσκόλλησης, που να είναι ενδεικτικό πιθανότητας καρκινογένεσης.

Η ασφάλεια του Holoclar επιδεικνύεται στα αποτελέσματα που έχουν ληφθεί από δύο αναδρομικές κλινικές μελέτες.

Οι συμβατικές, μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας δεν θεωρούνται σχετικές, δεδομένης της φύσης και της προοριζόμενης κλινικής χρήσης του αυτόλογου προϊόντος.

# **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

## **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υλικό μεταφοράς (Τροποποιημένο μέσο Eagle του Dulbecco εμπλουτισμένο με L-γλουταμίνη)  
Υπόστρωμα ινώδους.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει επίσημων μελετών σχετικά με τη συμβατότητα με το Holoclar, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μέχρι να αποκατασταθεί πλήρως η ακεραιότητα του επιθηλίου του κερατοειδούς. Εξαιρέσεις περιλαμβάνουν μη τοπικά αντιβιοτικά για προφύλαξη και κορτικοστεροειδή κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 ώρες.

Το Holoclar πρέπει να εφαρμόζεται το αργότερο 15 λεπτά μετά το άνοιγμα του πρωτογενούς περιέκτη.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 15°C – 25°C

Μην ψύχετε ή καταψύχετε

Μην το υποβάλετε σε ακτινοβολία (π.χ. ακτίνες X)

Μην αποστειρώνετε

Διατηρείτε τον χαλύβδινο πρωτογενή περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από βακτηριακή, μυκητιασική και ιογενή μόλυνση.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Το Holoclar παρέχεται ως μία ατομική δόση θεραπείας που περιέχεται σε περιέκτη κλεισμένο με βιδωτό καπάκι. Κάθε περιέκτης περιέχει 3,8 cm<sup>2</sup> αυτόλογου ανθρώπινου επιθηλίου κερατοειδούς, τοποθετημένου σε υπόστρωμα ινώδους και επικαλυμμένου με υλικό μεταφοράς.

Ο περιέκτης έχει τοποθετηθεί σε έναν δευτερεύοντα πλαστικό περιέκτη ο οποίος κατόπιν έχει τοποθετηθεί σε σφραγισμένη στείρα πλαστική σακούλα. Η σφραγισμένη σακούλα έχει τοποθετηθεί σε μη στείρο, θερμικά μονωμένο κουτί για μεταφορά οργάνων με μετρητή θερμοκρασίας. Τελικά, το θερμικά μονωμένο κουτί έχει τοποθετηθεί σε σφραγιζόμενη σακούλα μεταφοράς με φερμουάρ.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Holoclar προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Πριν από την εμφύτευση το όνομα του ασθενούς πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά με βάση τα στοιχεία ασθενούς/δότη στην τεκμηρίωση αποστολής και τον περιέκτη του προϊόντος.

Οποιαδήποτε ανατάραξη, αναστροφή ή άλλη μηχανική καταπόνηση του περιέκτη του Holoclar πρέπει να αποφεύγεται.

Ανατρέξτε στο εκπαιδευτικό υλικό για περισσότερες πληροφορίες.

Το Holoclar δεν πρέπει να υποβάλλεται σε αποστείρωση. Ο περιέκτης και το κάλυμμα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά με προσοχή για οποιαδήποτε αλλοίωση. Σε περίπτωση που ο πρωτογενής περιέκτης του Holoclar υποστεί φθορά, η οπτική εμφάνιση του προϊόντος επηρεάζεται, εντοπίζονται οπτικά σωματίδια, το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται και πρέπει να επιστρέφεται στον κατασκευαστή. Εάν η μέτρηση της θερμοκρασίας στο μονωμένο κουτί αποκλίνει από τις συνθήκες φύλαξης, επικοινωνήστε με τον κατασκευαστή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να επιστρέφεται στον κατασκευαστή.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/987/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17/02/2015  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11/12/2017

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<MM/EEEE>

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Τα παρακάτω επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου είναι απαραίτητα για την ασφαλή και

αποτελεσματική χρήση του προϊόντος:

Εκπαιδευτικό υλικό προς τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, προκειμένου να εκπαιδεύονται ως προς την κατάλληλη χρήση του προϊόντος και να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι. Το σχετικό υλικό θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

- Επιλογή των ασθενών
- Ανιχνευσιμότητα των ασθενών και χρήση αναγνωριστικών
- Βιοψία, εμφύτευμα και φροντίδα κατά την παρακολούθηση
- Αντενδείξεις ως προς τη χρήση κολλυρίων που περιέχουν χλωριούχο βενζαλκόνιο
- Κίνδυνος εμφάνισης γλαυκώματος και βλεφαρίτιδας
- Παρότρυνση εγγραφής στο μητρώο
- Αναφορά υποψίας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το εκπαιδευτικό υλικό θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει ένα Εκπαιδευτικό Εγχειρίδιο καθώς και ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα που θα περιέχει δήλωση επιβεβαίωσης ότι οι ιατροί έχουν κατανοήσει την παρεχόμενη εκπαίδευση.

Εκπαιδευτικό υλικό για ασθενείς και/ή φροντιστές που θα περιέχει τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

- Αντενδείξεις ως προς τη χρήση κολλυρίων που περιέχουν χλωριούχο βενζαλκόνιο
- Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή που χορηγείται μετά τη μεταμόσχευση
- Ενημέρωση ασθενών σχετικά με το μητρώο
- Αναφορά υποψίας ανεπιθύμητων ενεργειών

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του κανονισμού(ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Πολυεθνική, πολυκεντρική, προοπτική, ανοιχτής επισημάνσης, μη ελεγχόμενη παρεμβατική μελέτη (HLSTM03) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μεταμόσχευσης αυτόλογων καλλιεργημένων βλαστοκυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου για την αποκατάσταση του επιθηλίου του κερατοειδούς σε ασθενείς με βλαστοκυτταρική ανεπάρκεια του σκληροκερατοειδούς ορίου λόγω οφθαλμικών εγκαυμάτων	Τελική Αναφορά Κλινικής Μελέτης:  Δεκέμβριος 2020

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΣΦΡΑΓΙΖΟΜΕΝΗ ΣΑΚΟΥΛΑ ΜΕ ΦΕΡΜΟΥΑΡ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Holoclar 79.000 - 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup> ισοδύναμου ζώντος ιστού.

*Ex vivo* διογκούμενα αυτόλογα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα κερατοειδούς που περιέχουν βλαστοκύτταρα.

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Το προϊόν αυτό περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

Το Holoclar περιέχει ένα διαφανές κυκλικό φύλλο 300.000 έως 1.200.000 βιώσιμων αυτόλογων ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων κερατοειδούς (79.000 - 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup>), που περιέχουν κατά μέσο όρο 3,5% (0,4 έως 16%) βλαστοκύτταρα σκληροκερατοειδούς ορίου καθώς και μεταβατικά πολλαπλασιαστικά και τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα, προερχόμενα από βλαστοκύτταρα, επικολημένα σε υποστηρικτικό στρώμα ινώδους, διαμέτρου 2,2 cm και διατηρημένα στο υλικό μεταφοράς.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Υλικό μεταφοράς (Τροποποιημένο μέσο Eagle του Dulbecco εμπλουτισμένο με L-γλουταμίνη).  
Υπόστρωμα ινώδους.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ισοδύναμο ζώντος ιστού.

Κάθε περιέκτης περιέχει 3,8 cm<sup>2</sup> αυτόλογου ανθρώπινου επιθηλίου κερατοειδούς, τοποθετημένου σε υπόστρωμα ινώδους και εμβαπτισμένου σε υλικό μεταφοράς.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μόνο για μία χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Για εμφύτευση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Δυνητικά μολυσμένο βιολογικό υλικό.

Χρησιμοποιείτε το με προσοχή, αποφύγετε οποιαδήποτε ανατάραξη, αναστροφή ή άλλη μηχανική καταπόνηση.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

#### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP : Ημέρα / Μήνας / Έτος

Ωρα: Ωρα / Λεπτό (CET)

#### **9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 15 °C – 25 °C

Διατηρείτε τον χαλύβδινο πρωτογενή περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από βακτηριακή, μυκητιασική και ιογενή μόλυνση

Μην καταψύχετε

Μην αποστειρώνετε

Μην το υποβάλετε σε ακτινοβολία (π.χ. ακτίνες X)

Κάθε παρτίδα αποστέλλεται σε θερμικά μονωμένο κουτί για μεταμόσχευση οργάνων με ελεγχόμενη θερμοκρασία.

#### **10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να επιστρέφεται στον κατασκευαστή.

#### **11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/987/001

#### **13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΡ. ΠΑΡΤΙΔΑΣ :

#### **14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

#### **15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δεν εφαρμόζεται.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

<Δεν εφαρμόζεται.>

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΑΚΟΥΛΑ (ΤΡΙΤΟΓΕΝΗΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Holoclar 79.000 - 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup> ισοδύναμου ζώντος ιστού.

*Εκνίνο διογκούμενα αυτόλογα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα κερατοειδούς που περιέχουν βλαστοκύτταρα.*

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Το προϊόν αυτό περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

Το Holoclar περιέχει ένα διαφανές κυκλικό φύλλο 300.000 έως 1.200.000 βιώσιμων αυτόλογων ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων κερατοειδούς (79.000 - 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup>), που περιέχουν κατά μέσο όρο 3,5% (0,4 έως 16%) βλαστοκύτταρα σκληροκερατοειδούς ορίου καθώς και μεταβατικά πολλαπλασιαστικά και τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα, προερχόμενα από βλαστοκύτταρα, επικολημένα σε υποστηρικτικό στρώμα ινώδους, διαμέτρου 2,2 cm και διατηρημένα στο υλικό μεταφοράς.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Υλικό μεταφοράς (Τροποποιημένο μέσο Eagle του Dulbecco εμπλουτισμένο με L-γλουταμίνη)  
Υπόστρωμα ινώδους.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ισοδύναμο ζώντος ιστού.

Κάθε περιέκτης περιέχει 3,8 cm<sup>2</sup> αυτόλογου ανθρώπινου επιθηλίου κερατοειδούς, τοποθετημένου σε υπόστρωμα ινώδους και εμβαπτισμένου σε υλικό μεταφοράς.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μόνο για μία χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Για εμφύτευση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Δυνητικά μολυσμένο βιολογικό υλικό.

Χρησιμοποιείτε το με προσοχή, αποφύγετε οποιαδήποτε ανατάραξη, αναστροφή ή άλλη μηχανική καταπόνηση.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP : Ημέρα / Μήνας / Έτος  
Ωρα: Ωρα / Λεπτό (CET)

#### **9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 15 °C - 25 °C  
Διατηρείτε τον χαλύβδινο πρωτογενή περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από βακτηριακή, μυκητιασική και ιογενή μόλυνση  
Μην καταψύχετε  
Μην αποστειρώνετε  
Μην το υποβάλετε σε ακτινοβολία (π.χ. ακτίνες X)  
Κάθε παρτίδα αποστέλλεται σε θερμικά μονωμένο κουτί για μεταμόσχευση οργάνων με ελεγχόμενη θερμοκρασία.

#### **10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να επιστρέφεται στον κατασκευαστή.

#### **11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/987/001

#### **13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΑΡ. ΠΑΡΤΙΔΑΣ:  
Ονοματεπώνυμο ασθενούς:  
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:

#### **14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

#### **15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

#### **16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

#### **17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δεν εφαρμόζεται.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

<Δεν εφαρμόζεται.>

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΜΕ ΒΙΔΩΤΟ ΚΑΠΑΚΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Holoclar

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΩΡΑ: (Ζώνη ώρας)

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

ΑΡ. ΠΑΡΤΙΔΑΣ:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κ.Α.Κ.: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Holoclar 79.000 – 316.000 κύτταρα/cm<sup>2</sup> ισοδύναμου ζώντος ιστού.**

*Ex vivo* διογκούμενα αυτόλογα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα κερατοειδούς που περιέχουν βλαστοκύτταρα.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον χειρουργό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον χειρουργό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

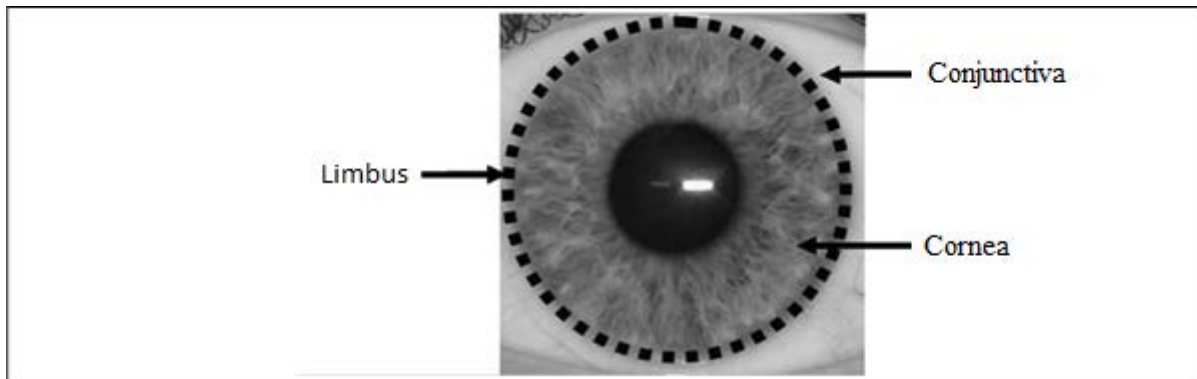
1. Τι είναι το Holoclar και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Holoclar
3. Πώς χορηγείται το Holoclar
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Holoclar
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Holoclar και ποια είναι η χρήση του

Το Holoclar είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντικατάσταση κατεστραμμένων κυττάρων του κερατοειδούς (του διαφανούς χιτώνα που καλύπτει την έγχρωμη ίριδα στο μπροστινό μέρος του οφθαλμού) συμπεριλαμβανομένων κυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου που συνήθως βοηθούν στη διατήρηση της υγείας του ματιού σας.

Το Holoclar αποτελείται από ένα στρώμα των δικών σας κυττάρων που έχουν αναπτυχθεί (διογκωθεί *ex vivo*) από ένα δείγμα κυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου που έχουν ληφθεί από τον οφθαλμό σας στη διάρκεια μικρής χειρουργικής επέμβασης που ονομάζεται βιοψία. Κάθε σκεύασμα του Holoclar παρασκευάζεται ξεχωριστά και προορίζεται μόνο για μία θεραπεία, παρόλο που οι θεραπείες μπορούν να επαναληφθούν. Τα κύτταρα που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία του Holoclar είναι γνωστά ως αυτόλογα κύτταρα του σκληροκερατοειδούς ορίου:

- **Αυτόλογο** σημαίνει ότι πρόκειται για δικά σας κύτταρα.
- Το **σκληροκερατοειδές όριο** είναι τμήμα του ματιού σας. Είναι ο δακτύλιος που περιβάλλει το χρωματιστό κέντρο (ίριδα) του ματιού σας. Η εικόνα δείχνει πού βρίσκεται το σκληροκερατοειδές όριο στο μάτι σας.
- Το σκληροκερατοειδές όριο περιέχει **κύτταρα** που συνήθως συμβάλλουν στη διατήρηση της υγείας του ματιού σας. Μερικά από αυτά είναι **βλαστοκύτταρα** που μπορούν να παράξουν νέα κύτταρα. Αυτά τα νέα κύτταρα μπορούν να αντικαταστήσουν τα κατεστραμμένα κύτταρα των ματιών σας.



Το Holoclar εμφυτεύεται για την αποκατάσταση της κατεστραμμένης επιφάνειας του ματιού σε ενήλικες. Όταν ο οφθαλμός έχει υποστεί σοβαρή βλάβη από φυσικά ή χημικά εγκαύματα, μπορούν να εμφανιστούν πολλές ουλές και το σκληροκερατοειδές όριο μπορεί να καταστραφεί. Η βλάβη στο σκληροκερατοειδές όριο διακόπτει τη φυσιολογική ίαση, γεγονός που σημαίνει ότι η βλάβη του ματιού σας δεν αποκαθίσταται ποτέ όπως θα έπρεπε.

Λαμβάνοντας μερικά υγιή κύτταρα από το σκληροκερατοειδές όριο, αναπτύσσεται ένα νέο στρώμα υγιούς ιστού στο εργαστήριο σε ένα πρωτεϊνικό ικρίωμα, δηλαδή ένα υποστηρικτικό στρώμα ινώδους ιστού. Αυτό το στρώμα ιστού εμφυτεύεται κατόπιν από χειρουργό στον κατεστραμμένο κερατοειδή για να βοηθήσει το μάτι σας να θεραπευθεί φυσιολογικά.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Holoclar

### **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Holoclar:**

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε βόειο ορό και κύτταρα μυός.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον χειρουργό σας προτού σας χορηγηθεί το Holoclar.

Το Holoclar παρασκευάζεται εξατομικευμένα από δικά σας κύτταρα ώστε να είναι κατάλληλο για εσάς, και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για κανέναν άλλον εκτός από εσάς.

Εάν έχετε οξεία λοίμωξη ή οίδημα του ματιού, κόκκινα μάτια (με φλεγμονή), η θεραπεία σας πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να αναρρώσετε.

Όταν παρασκευάζεται το Holoclar, χρησιμοποιούνται δύο ζωικά συστατικά. Το ένα είναι βόειος εμβρυϊκός ορός που προέρχεται από αγελάδες και συμβάλλει στην ανάπτυξη των κυττάρων σας. Το άλλο συστατικό είναι ένα ιδιαίτερο είδος αδρανοποιημένων κυττάρων μυών, που χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη των κυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου σας. Εάν έχετε αλλεργία σε

οποιοδήποτε από αυτά τα συστατικά, δεν μπορείτε να λάβετε αυτό το φάρμακο (βλ. ανωτέρω «Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Holoclar»).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω προβλήματα με τα μάτια σας, αυτά πρέπει να αποκατασταθούν πριν χρησιμοποιηθεί το φάρμακο:

- Άνισα βλέφαρα
- Ουλές επιπεφυκότος (του προστατευτικού χιτώνα πάνω από το λευκό τμήμα του ματιού σας) με βλάβη στο σημείο που ενώνεται στο εσωτερικό τμήμα των βλεφάρων (στένωση ψαλίδας)
- Αδυναμία αίσθησης του πόνου στο μάτι σας (αναισθησία του κερατοειδούς ή του επιπεφυκότος ή υπαισθησία)
- Ανάπτυξη του επιπεφυκότος πάνω από τον κερατοειδή (πετρύγιο)
- Οξεία ξηροφθαλμία.

### **Άλλες περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Holoclar**

Ακόμη κι αν ο χειρουργός έχει ήδη λάβει ένα μικρό δείγμα κυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου (βιοψία) που απαιτείται για την παραγωγή του φαρμάκου, είναι πιθανό να μην μπορέσετε να υποβληθείτε σε θεραπεία με Holoclar. Αυτό ισχύει εάν η βιοψία δεν είναι αρκετά καλή για να δημιουργηθεί το Holoclar, τα κύτταρα δεν μπορούν να καλλιεργηθούν στο εργαστήριο ή τα καλλιεργημένα κύτταρα δεν πληρούν τις απαιτήσεις ποιότητας. Ο χειρουργός σας θα σας ενημερώσει σχετικά.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μόνο ένας πολύ μικρός αριθμός παιδιών έχει υποβληθεί στη θεραπεία μέχρι σήμερα, επομένως δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο είναι ασφαλές για να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ή πόσο αποτελεσματικό μπορεί να είναι.

### **Νεφρικά και ηπατικά προβλήματα**

Ενημερώστε τον χειρουργό σας πριν την έναρξη της θεραπείας, εάν πάσχετε από κάποια νεφρική ή ηπατική νόσο.

### **Άλλα φάρμακα και το Holoclar**

Ορισμένα κολλύρια περιέχουν ένα συντηρητικό που λέγεται «χλωριούχο βενζαλκόνιο». Αυτό το συστατικό μπορεί να βλάψει τα κύτταρα από τα οποία παρασκευάζεται το Holoclar. Μη χρησιμοποιείτε κολλύρια που περιέχουν χλωριούχο βενζαλκόνιο και/ή άλλα συντηρητικά. Συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή θηλάζετε, η θεραπεία με αυτό το φάρμακο πρέπει να καθυστερήσει.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Holoclar χορηγείται στο μάτι σας με χειρουργική επέμβαση και αυτό θα έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επομένως, μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε

μηχανές μετά την τοποθέτηση του Holoclar στο μάτι σας έως ότου ο χειρουργός σας πει ότι αυτό θα ήταν ασφαλές. Ακολουθήστε προσεκτικά τη συμβουλή του.

### **3. Πώς χορηγείται το Holoclar**

Το Holoclar μπορεί μόνο να συνταγογραφηθεί και να χορηγηθεί από χειρουργό οφθαλμίατρο σε νοσοκομείο.

Η θεραπεία με Holoclar είναι μια διαδικασία δύο βημάτων.

#### **Επίσκεψη 1: Λήψη βιοψίας**

Στην πρώτη επίσκεψη, ο χειρουργός θα πραγματοποιήσει τη βιοψία, δηλαδή θα αφαιρέσει μια πολύ μικρή ποσότητα ιστού που περιέχει κύτταρα του σκληροκερατοειδούς ορίου (από το μάτι σας).

Πριν από τη βιοψία ο χειρουργός θα σας χορηγήσει κολλύριο για να αναισθητοποιήσει το μάτι σας και να γίνει χειρουργική λήψη της βιοψίας. Το υλικό της βιοψίας θα χρησιμοποιηθεί κατόπιν για τη δημιουργία του Holoclar. Αφού ληφθεί η βιοψία, ο χειρουργός σας θα συνταγογραφήσει αγωγή με αντιβιοτικά για να περιορίσει την πιθανότητα λοίμωξης.

Η παραγωγή του Holoclar θα διαρκέσει αρκετές εβδομάδες.

#### **Επίσκεψη 2: Εμφύτευση του Holoclar**

Στη δεύτερη επίσκεψη ο χειρουργός:

- Θα αναισθητοποιήσει το μάτι σας
- Θα αφαιρέσει την επιφάνεια του κερατοειδούς που φέρει ουλή
- Θα την αντικαταστήσει με Holoclar

Την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, ο χειρουργός θα αναισθητοποιήσει το μάτι σας και κατόπιν θα ενώσει το άκρο του νέου σας κερατοειδούς με ράμματα ώστε να διασφαλίσει ότι το Holoclar θα παραμείνει στη θέση του. Το βλέφαρό σας θα παραμείνει κλειστό για τρεις ημέρες και το μάτι σας θα καλύπτεται με επίδεσμο για 10 έως 15 ημέρες μετά την εμφύτευση.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, θα σας χορηγηθούν φάρμακα που θα διασφαλίσουν την πλήρη ίαση: αντιβιοτικά για να περιοριστεί η πιθανότητα λοίμωξης και στεροειδή για να περιοριστούν το οίδημα

και ο ερεθισμός. Είναι **πολύ** σημαντικό να λαμβάνετε όλα τα φάρμακα που συνταγογραφούνται από τον χειρουργό σας, διαφορετικά το Holoclar ενδέχεται να μην λειτουργήσει. Διαβάστε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα φάρμακα που σας χορηγούνται για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις, ρωτήστε τον χειρουργό σας για τη θεραπεία με Holoclar.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες επηρεάζουν το μάτι, μερικές από τις οποίες οφείλονται στη χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και εξαφανίζονται στις εβδομάδες που έπονται της χειρουργικής επέμβασης.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι προβλήματα του κερατοειδούς (διάβρωση) και διάτρηση κερατοειδούς, οι οποίες ενδέχεται να προκύψουν εντός 3 μηνών από την εμφύτευση του Holoclar. Σε αυτή την περίπτωση, επικοινωνήστε με τον χειρουργό σας.

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Φλεγμονή των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα)

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Αιμορραγία γύρω από το σημείο της χειρουργικής επέμβασης όπου τοποθετήθηκε το Holoclar
- Προβλήματα του κερατοειδούς (διάβρωση)
- Αυξημένη πίεση στο μάτι (γλαύκωμα)
- Οφθαλμικός πόνος
- Φλεγμονή του κερατοειδούς

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Οφθαλμικές διαταραχές - κολλώδη βλέφαρα, κοκκινισμένα μάτια, οφθαλμικό οίδημα, διάτρηση του κερατοειδούς και οφθαλμικός ερεθισμός
- Ευαισθησία στο φως
- Υπερβολική ανάπτυξη γύρω από το εμφύτευμα (μεταπλασία)
- Λοίμωξη του κερατοειδούς
- Ρήξη των ραμμάτων
- Λιποθυμία
- Αιμορραγία από το δέρμα του βλεφάρου

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον χειρουργό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να

βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Holoclar**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 15°C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Διατηρείτε το Holoclar στον χαλύβδινο περιέκτη μέσα στην πλαστική σακούλα μέχρι τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό θα προστατεύσει το προϊόν από βακτηριακή μόλυνση.

Το Holoclar δεν πρέπει να υποβάλλεται σε ακτινοβολία ή αποστείρωση.

Καθώς αυτό το φάρμακο θα χρησιμοποιηθεί στη διάρκεια της χειρουργικής σας επέμβασης, το νοσοκομειακό προσωπικό είναι υπεύθυνο για τη σωστή φύλαξη του φαρμάκου πριν και στη διάρκεια της χρήσης του καθώς για την κατάλληλη απόρριψή του.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Holoclar**

- Η δραστική ουσία αποτελείται από 300.000 - 1.200.000 των ζώντων κυττάρων του ματιού σας, κατά μέσο όρο 3,5% από τα οποία είναι βλαστοκύτταρα. Κάθε τετραγωνικό εκατοστό του Holoclar περιέχει 79.000 - 316.000 κύτταρα.
- Υπάρχουν δύο έκδοχα: το ένα είναι το ινώδες - ένα διαφανές υποστηρικτικό στρώμα που διατηρεί ακέραιο το Holoclar και το άλλο είναι ένα υγρό που περιέχει αμινοξέα, βιταμίνες, άλατα και υδατάνθρακες και αποθηκεύει τα κύτταρα στο φιαλίδιο που λέγεται Τροποποιημένο μέσο Eagle του Dulbecco εμπλουτισμένο με L-γλουταμίνη.

### **Εμφάνιση του Holoclar και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Holoclar είναι ένα στρώμα κυττάρων για εμφύτευση στο μάτι σας. Τα κύτταρα διατηρούνται ζωντανά σε έναν μικρό στείρο περιέκτη. Το φάρμακο τοποθετείται σε αρκετά στρώματα συσκευασίας που προστατεύουν το φάρμακο από βακτήρια και διασφαλίζουν ότι το

Holoclar διατηρείται σε σταθερή θερμοκρασία για 36 ώρες, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει μια ατομική δόση θεραπείας που είναι αρκετά μεγάλη ώστε να καλύψει τον κερατοειδή σας.

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo, 26/A, Parma, 43122, Ιταλία  
Τηλέφωνο: +39 0521 2791  
Φαξ: +39 0521 774468  
Email: info@chiesi.com

#### **Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

#### **Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

#### **Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

#### **Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό και θα ενημερώνει το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:**

(Η ολοκληρωμένη ΠΧΠ θα παρέχεται ως ξεχωριστό έγγραφο στη συσκευασία του φαρμάκου)