

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Holoclar 79 000 - 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Holoclar se sastoji od prozirnog okruglog listića s 300 000 do 1 200 000 vijabilnih autolognih epitelnih stanica ljudske rožnice (79 000 – 316 000 stanica/cm²), uključujući prosječno 3,5% (0,4 do 16%) limbalnih matičnih stanica, te usmjerene progenitorske stanice i završno diferencirane stanice nastale iz matičnih stanica, pričvršćene na potporni fibrinski sloj promjera 2,2 cm i čuvaju se u transportnoj podlozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ekvivalent živoga tkiva.
Prozirni okrugli listić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim jednostranim ili obostranim nedostatkom limbalnih matičnih stanica (definiran prisutstvom površinske neovaskularizacije rožnice u najmanje dva kvadranta rožnice sa zahvaćanjem središnjeg dijela rožnice i teškim oštećenjem oštine vida) zbog fizikalnih ili kemijskih opekline oka. Za biopsiju je potrebno najmanje 1 - 2 mm² neoštećenog limbusa.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek namijenjen je samo za autolognu primjenu.
Holoclar mora primijeniti odgovarajuće obučeni i osposobljeni kirurg i to isključivo u bolnici.

Doziranje

Količina stanica koju treba primijeniti ovisi o veličini (površina u cm²) površine rožnice. Svaki pripravak Holoclara sadrži individualnu terapijsku dozu s dovoljnim brojem stanica za pokrivanje cijele površine rožnice. Preporučena doza Holoclara je 79 000 – 316 000 stanica/cm², što odgovara 1 cm² lijeka/cm² oštećenja. Svaki pripravak Holoclara namijenjen je za jedan postupak liječenja. Liječenje se može ponoviti ako to smatra indiciranim nadležni liječnik.

Nakon primjene treba uslijediti odgovarajuće antibiotsko i protuupalno liječenje, prema preporuci liječnika (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o primjeni Holoclara u populaciji starijih osoba su ograničeni. Nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Oštećenje jetre i bubrega

Podaci o primjeni Holoclara u bolesnika s oštećenjem jetre i bubrega nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Holoclara u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za implantaciju.

Svi tehnički detalji o postupcima povezanim s primjenom Holoclara nalaze se u edukacijskom priručniku.

Biopsija

Za proizvodnju Holoclara potreban je bioptat veličine 1 - 2 mm² neštećenog limbusa. Biopsija se izvodi uz topikalnu anesteziju. Površina oka ispere se sterilnom fiziološkom otopinom pogodnom za irigaciju oka, a zatim se spojnicu odvoji od limbusa kako bi se pristupilo mjestu uzimanja uzorka rožnice. Učini se incizija od 2 x 2 mm kako bi se uzelo bioptat. Bioptat se spremi u isporučenu sterilnu epruvetu s transportnom podlogom. Proizvođač mora primiti bioptat unutar 24 sata od uzimanja.

Liječenje nakon biopsije

Nakon biopsije mora se provesti odgovarajuće profilaktičko antibiotsko liječenje.

U nekim slučajevima postoji mogućnost da se uzete limbalne matične stanice bolesnika ne mogu umnožiti ili nisu postignuti kriteriji za puštanje u promet zbog loše kvalitete bioptata, značajki bolesnika ili greške u proizvodnom postupku. Zbog toga se može dogoditi da se Holoclar ne može dostaviti. Kirurg će biti obaviješten što je prije moguće tijekom proizvodnje te zatim treba odabrati alternativno liječenje za bolesnika.

Implantacija

Holoclar je namijenjen samo za regeneraciju autolognih limbalnih matičnih stanica sukladno odobrenoj terapijskoj indikaciji i treba ga primijeniti u aseptičnim uvjetima zajedno s limbalnom peritomijom, odizujući spojnicu, uz eksciziju fibrovaskularnog tkiva rožnice za pripremu ležišta oštećenja. Zatim se umetak postavi pod odignutu spojnicu. Višak umetka se podreže i rub pokrije spojnicom te se načini 2 do 3 šava (suture) koncem Vicryl ili koncem od svile 8/0 kako bi se fizički zatvorila rana i učvrstio implantat. Preko umetka vjeda treba držati zatvorene ljepljivom trakom (Steri-strip).

Općenito se Holoclar implantira pod topikalnom retrobulbarnom ili parabolbarnom anestezijom. Mogu se primijeniti drugi anesteziološki postupci prema preporuci kirurga.

Liječenje nakon operacije

Nakon implantacije se mora provesti primjereno topikalno i sistemsko protuupalno i profilaktičko antibiotsko liječenje.

Predlaže se sljedeći režim: Treba davati doksiciklin tablete od 100 mg dva puta dnevno (ili amoksicilin od 500 mg dva puta dnevno) i prednizon peroralno u dnevnoj dozi od 0,5 mg/kg (do najveće doze od 25 mg) od dana operacije tijekom 2 tjedna. Nakon 2 tjedna sistemsku primjenu antibiotika treba obustaviti, a dnevnu dozu prednizona smanjiti na 0,25 mg/kg (najviše 12,5 mg) po danu tijekom jednog tjedna, zatim smanjiti na 0,125 mg/kg (najviše 5,0 mg) po danu u sljedećem tjednu i zatim obustaviti.

Dva tjedna nakon operacije treba započeti s topikalnom primjenom kortikosteroida kapima za oči s 0,1% deksametazona bez konzervansa; prva dva tjedna 1 kap tri puta na dan, zatim idući tjedan smanjiti na 1 kap dva puta na dan i zadnji tjedan 1 kap jednom dnevno. U slučaju da upala oka i dalje traje može se nastaviti s topikalnim kortikosteroidima.

Nakon implantacije mora slijediti odgovarajući plan kontrola.

Za uputu o pripremi i rukovanju Holoclarom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na goveđi serum i mišje 3T3-J2 stanice.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Holoclar je autologni lijek i ni pod kojim uvjetima se ne smije dati nikome osim bolesniku donoru.

Holoclar sadrži letalno ozračene 3T3 mišje fibroblaste i može sadržavati tragove fetalnog goveđeg seruma. Bolesnike s poznatom preosjetljivošću na mišjeve ili fetalni goveđi serum ne smije se liječiti (vidjeti dio 4.3).

Holoclar može sadržavati potencijalno inficiran biološki materijal. Ipak, smatra se da je rizik nizak i kontroliran u proizvodnji.

Mjere opreza pri uporabi

Popratna malpozicija vjeđa, ožiljci spojnice sa skraćivanjem forniksa, anestezija rožnice i/ili anestezija spojnice ili teška hipoestezija, pterigij i težak oblik suhog oka mogu biti rizični čimbenici za komplikacije. Popratne očne bolesti, kada je moguće, treba izliječiti prije implantacije Holoclara.

U bolesnika s akutnom upalom ili infekcijama oka zahvat treba odgoditi do dokumentiranog oporavka jer upala može ugroziti uspjeh liječenja.

Postupak primjene Holoclara uključuje primjenu antibiotika i kortikosteroida (vidjeti dio 4.2). Za relevantne informacije o sigurnosti primjene, liječnici bi trebali pročitati sažetak opisa svojstava tih lijekova.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Moraju se izbjegavati kapi za oči koje sadrže benzalkonijev klorid i/ili druge konzervanse. Benzalkonijev klorid (kao i drugi kvarterni amonijevi spojevi) je citotoksičan i kapi za oči koje ga sadrže mogu oštetiti novostvoreni epitel rožnice. Moraju se izbjegavati i druge citotoksične tvari.

Nisu zabilježene interakcije Holoclara s liječenjem nakon biopsije/nakon kirurškog zahvata predloženim u dijelu 4.2.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Holoclara u trudnica.

Ispitivanja na životinjama s obzirom na reproduktivnu toksičnost nisu dostupna (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza i budući da je poslije kirurškog zahvata potrebno farmakološko liječenje, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Holoclar tijekom trudnoće.

Dojenje

Kao mjera opreza, implantacija Holoclara se ne preporučuje tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učincima Holoclara na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kirurška priroda osnovnog postupka implantacije Holoclara značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog toga se nakon postupka s Holoclarom upravljanje vozilima i rad sa strojevima mora ograničiti i bolesnici se trebaju pridržavati savjeta nadležnog liječnika.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave su perforacija rožnice i ulcerozni keratitis, koje se mogu javiti unutar 3 mjeseca od implantacije Holoclara i povezane su s nestabilnošću epitela rožnice, te vazovagalna sinkopa koja se može javiti prvi dan nakon operacije zbog bola u oku. Najčešće nuspojave su poremećaji oka. Najčešća nuspojava povezana s kirurškim zahvatom bilo je krvarenje spojnice (5%) koje se većinom javljalo prvog dana nakon operacije te je bilo blagog intenziteta i povlačilo se unutar nekoliko dana bez liječenja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika kojima je implantiran Holoclar navedene su u tablici.

Nuspojave su razvrstane u sljedeće kategorije prema učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija sustava / organa	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija rožnice	manje često
Poremećaji živčanog sustava	vazovagalna sinkopa	manje često
Poremećaji oka	blefaritis	vrlo često
	krvarenje spojnice, krvarenje oka, oštećenje epitela rožnice, bol u oku, glaukom/povišen intraokularni tlak, ulcerozni keratitis	često
	adhezija spojnice, hiperemija spojnice, edem rožnice, perforacija rožnice, iritacija oka, fotofobija	manje često

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	potkožno krvarenje	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	metaplazija implantata	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	ruptura šavova	manje često

Opis odabranih nuspojava

Blefaritis (10,5%) i oštećenje epitela rožnice (3,5%) bile su najčešće pojedinačne nuspojave koje nisu povezane s kirurškim zahvatom. Glaukom (3,5%) je bio najčešća nuspojava koja se smatrala povezanom s kortikosteroidnim liječenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Intraokularni tlak koji je nastao kao nuspojava bio je uključen u prijave glaukoma.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o sigurnosti primjene Holoclara u djece u dobi do 7 godina, a o primjeni u bolesnika u dobi od 8 do 17 godina podaci su ograničeni. U pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanja HLSTM01 (u dobi od 13, 14 i 16 godina) i HLSTM02 (u dobi od 8 i 14 godina) profil nuspojava nije bio različit od onoga u odrasloj populaciji.

Starije osobe

Postoje samo ograničeni podaci u starih (n=12, u dobi od >65 godina) i vrlo starih (n= 2, u dobi od 75 do 84 godina) bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V*](#).

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmologici, ostali oftalmologici, ATK oznaka: S01XA19

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Mehanizam djelovanja Holoclara je nadomještanje epitela rožnice i izgubljenih limbalnih matičnih stanica u bolesnika u kojih je limbus uništen opeklinama oka. Tijekom procesa obnavljanja rožnice primijenjene matične stanice trebale bi se djelomično umnožiti, diferencirati i migrirati kako bi obnovile epitel rožnice, a također i služiti kao zaliha matičnih stanica koje mogu kontinuirano obnavljati epitel rožnice.

Konvencionalna farmakodinamička ispitivanja za Holoclar nisu provedena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka procijenjena je u multicentričnom, nekontroliranom, retrospektivnom, kohortnom ispitivanju serije slučajeva u 106 bolesnika (ispitivanje HLSTM01) oba spola, liječenih zbog umjerenog do teškog nedostatka limbalnih matičnih stanica (LSCD, engl. *limbal stem cell deficiency*). Umjeren do težak LSCD definiran je sukladno urastanju novonastalih površinskih krvnih žila na najmanje dva kvadranta površine rožnice. Ukupno su 104 bolesnika u dobi između 13 i 79 godina (prosjeak: 46,8 godina) bila uključena u primarnu analizu djelotvornosti. U vrijeme primjene lijeka, prosjeak trajanja stanja nakon ozljede bio je 18 godina (medijan: 10 godina), 99% bolesnika imalo je zamucenje rožnice, a 90% njih imalo je teško oštećenje vida (1/10 ili manje prema Snellenovoj ploči). Uspjeh zahvata procijenjen je na temelju prisutnosti stabilnog epitela rožnice (tj. bez oštećenja epitela) bez značajnog recidiva neovaskularizacije (ne više od jednog kvadranta bez zahvaćenosti središnjeg dijela rožnice) 12 mjeseci nakon intervencije. Ukupno je zabilježeno 75 (72,1%) zahvata s uspješnim ishodom. Ovi su podaci potvrđeni analizom osjetljivosti u kojoj je površinsku neovaskularizaciju procijenio neovisni procjenitelj na maskirani način uz pomoć fotografija očiju bolesnika snimljenih prije i poslije implantacije Holoclara.

Dodatni klinički važni pokazatelji procijenjeni su u sekundarnoj procjeni djelotvornosti.

Udio bolesnika sa simptomima (bol, žarenje ili fotofobija) značajno se smanjio od prijeoperacijskog stanja (40 bolesnika s najmanje jednim simptomom; 38,5%) do godinu dana nakon zahvata (12 bolesnika; 11,5%).

U pedeset i jednog bolesnika (49,0%) došlo je do poboljšanja oštine vida za najmanje jedan cijeli red na Snellenovoj ploči (ili za jednu kategoriju u slučajevima teških oštećenja). Udio bolesnika s poboljšanjem oštine vida bio je veći među onima bez ožiljka u stromi rožnice (15/18 bolesnika, 83,3%) nego u onih s ožiljkom (36/81 bolesnika, 44,4%). Kad su kategoričke vrijednosti za oštinu vida preračunate u logaritam minimalnog kuta rezolucije (LogMAR), u 47% slučajeva (40 od 85 za koje nisu nedostajali podaci) postignuto je poboljšanje jednako ili veće od ekvivalenta 3 reda na Snellenovoj ploči.

Pedeset i sedam bolesnika podvrgnuto je keratoplastici nakon primjene lijeka sa stopom uspješnosti od 42,1% (N=24) (tj. sa stabilnim epitelom rožnice bez značajnog recidiva neovaskularizacije) godinu dana nakon transplantacije rožnice.

Starije osobe

U ispitivanje HLSTM01 bilo je uključeno ukupno sedam bolesnika (6,7% ispitivane populacije) u dobi od 65 ili više godina na početku ispitivanja te je dodatnih sedam (24,1%) bilo uključeno u ispitivanje HLSTM02. Iako ograničeni s obzirom na broj ispitanika, podaci iz oba ispitivanja pokazali su stopu uspjeha od približno 70% liječenih ispitanika u starijoj populaciji. Ta razina djelotvornosti slična je onoj u ukupnom broju liječenih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Holoclar u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju nedostatka limbalnih matičnih stanica zbog opekline oka (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog ‘uvjetnog odobrenja’. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ovaj lijek je za lokalnu implantaciju.

Priroda i namjena kliničke primjene Holoclara su takve da konvencionalna farmakokinetička ispitivanja apsorpcije, biotransformacije i eliminacije nisu primjenjiva. Imunohistokemijska analiza rožnice uzete od bolesnika s keratoplastikom nakon liječenja Holoclarom pokazala je da transplantirane matične stanice uspostavljaju normalni sloj stratificiranog epitela rožnice, te da ne migriraju i ne invadiraju bazalne strukture oka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti primjene bili su ograničeni na *in vitro* ispitivanje tumorogenosti ljudskih autolognih staničnih kultura. Ta su ispitivanja uključivala kariotipizaciju stanica, stanični rast u mekom agaru i proliferaciju ovisnu o čimbenicima rasta. *In vitro* ispitivanja nisu dokazala rast neovisan o čvrstoj podlozi koji upućuje na tumorogeni potencijal.

Sigurnost primjene Holoclara dokazana je rezultatima prikupljenim iz dva retrospektivna klinička ispitivanja.

Konvencionalna neklinička ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti ne smatraju se značajnima s obzirom na prirodu i namjenu kliničke primjene autolognog lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Transportna podloga (Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom) Fibrinski nosač.

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu provedena formalna ispitivanja kompatibilnosti s Holoclarom i zato se ovaj lijek ne smije primjenjivati s drugim lijekovima tijekom razdoblja nakon kirurškog zahvata sve dok se cjelovitost epitela rožnice potpuno ne obnovi. Iznimka su ne-topički antibiotici za profilaksu i kortikosteroidi u razdoblju neposredno nakon kirurškog zahvata.

6.3 Rok valjanosti

36 sati.

Holoclar se mora primijeniti najkasnije 15 minuta od otvaranja primarnog spremnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi između 15°C i 25°C

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati

Ne ozračivati (npr. X-zrakama)

Ne sterilizirati

Čelični primarni spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od bakterijske, gljivične i virusne kontaminacije.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Holoclar se isporučuje kao jedna individualna terapijska doza sadržana u spremniku zatvorenom navojnim zatvaračem. Svaki spremnik sadrži 3,8 cm² autolognog epitela ljudske rožnice pričvršćenog na fibrinski nosač i prekrivenog transportnom podlogom.

Spremnik je stavljen u sekundarni plastični spremnik koji je zatim stavljen u zapečaćenu sterilnu plastičnu vrećicu. Zapečaćena vrećica spremljena je u nesterilnu termoizolacijsku kutiju za transport organa s prikazom temperature. Naposljetku, termoizolacijska kutija spremljena je u zatvorenu vrećicu sa zip zatvaračem za transport.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Holoclar je namijenjen isključivo za autolognu primjenu. Prije implantacije treba pažljivo provjeriti odgovara li ime bolesnika identifikacijskim podacima bolesnika/donora na dokumentima za otpremu i spremniku s lijekom.

Treba izbjegavati bilo kakvo protresanje, preokretanje ili drugi mehanički pritisak na spremnik s Holoclarom.

Za dodatne informacije pročitajte edukacijski materijal.

Holoclar se ne smije sterilizirati. Spremnik i zatvarač treba pažljivo pregledati zbog bilo kakvih odstupanja. Ako je primarni spremnik s Holoclarom oštećen, izgled lijeka promijenjen ili su vidljive čestice, lijek se ne smije primijeniti i mora se vratiti proizvođaču. Ako temperatura prikazana na izolacijskoj kutiji odstupa od uvjeta čuvanja, obratite se proizvođaču.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se vratiti proizvođaču.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Chiesi Farmaceutici SPA,
Via Palermo 26/A,
43122, Parma,
Italija
Telefon: +3905212791
Telefaks: +390521 774468
elektronička pošta: info@chiesigroup.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/987/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17/02/2015
Datum posljednje obnove: 11/12/2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Za sigurnu i djelotvornu primjenu ovog lijeka potrebne su sljedeće dodatne mjere minimizacije rizika:

Edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike kojim se pruža obuka za ispravnu primjenu ovog lijeka i minimizaciju rizika i koji sadrži sljedeće ključne elemente:

- odabir bolesnika
- sljedivost bolesnika i uporaba identifikatora
- biopsija, implantacija i njega nakon zahvata
- kontraindicirana primjena kapi za oko koje sadrže benzalkonijev klorid
- rizik od glaukoma i blefaritisa
- poticanje upisivanja u registar
- prijavljivanje sumnje na nuspojavu

Edukacijski materijal također treba sadržavati Edukacijski priručnik i program obuke, koji uključuje provjeru jesu li liječnici razumjeli pruženu obuku.

Edukacijski materijal za bolesnike i/ili njegovatelje koji sadrži sljedeće ključne elemente:

- kontraindicirana primjena kapi za oko koje sadrže benzalkonijev klorid
- nuspojave liječenja antibioticima i kortikosteroidima nakon transplantacije
- obavještanje bolesnika o registru
- prijavljivanje sumnje na nuspojavu

E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući je ovo uvjetno odobrenje, a temeljem članka 14(7) Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, dovršiti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Multinacionalno, multicentrično, prospektivno, otvoreno nekontrolirano intervencijsko ispitivanje (HLSTM03) za procjenu djelotvornosti i sigurnosti presađivanja uzgojenih autolognih limbalnih matičnih stanica za obnovu epitela rožnice u bolesnika s nedostatkom limbalnih matičnih stanica zbog opekline oka	Završno izvješće kliničkog ispitivanja prosinac 2020

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

ZAPEČAČENA VREĆICA SA ZIP ZATVARAČEM

1. NAZIV LIJEKA

Holoclar 79 000 - 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva.

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Holoclar se sastoji od prozirnog okruglog listića s 300 000 do 1 200 000 vijabilnih autolognih epitelnih stanica ljudske rožnice (79 000 – 316 000 stanica/cm²), uključujući prosječno 3,5% (0,4 do 16%) limbalnih matičnih stanica, te usmjerene progenitorske stanice i završno diferencirane stanice nastale iz matičnih stanica, pričvršćene na potporni fibrinski sloj promjera 2,2 cm i čuvaju se u transportnoj podlozi.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Transportna podloga (Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom).
Fibrinski nosač.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Ekvivalent živoga tkiva.

Svaki spremnik sadrži 3,8 cm² autolognog epitela ljudske rožnice pričvršćenog na fibrinski nosač i uronjenog u transportnu podlogu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za implantaciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Potencijalno inficiran biološki materijal.

Pažljivo rukovati, izbjegavati protresanje, preokretanje ili drugi mehanički pritisak.

Lijek smije upotrijebiti samo bolesnik kojemu je propisan.

8. ROK VALJANOSTI

EXP : dan / mjesec / godina

Vrijeme: sat / minuta (SEV)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C

Čelični primarni spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od bakterijske, gljivične i virusne kontaminacije.

Ne zamrzavati

Ne sterilizirati

Ne ozračivati (npr. X-zrakama)

Svaka serija se otprema u termoizolacijskoj kutiji za transport organa s kontrolom temperature.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se vratiti proizvođaču.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/987/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SERIJA:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<Nije primjenjivo.>

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PLASTIČNA VREĆICA (TERCIJARNA AMBALAŽA)

1. NAZIV LIJEKA

Holoclar 79 000 - 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva.

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Holoclar se sastoji od prozirnog okruglog listića s 300 000 do 1 200 000 vijabilnih autolognih epitelnih stanica ljudske rožnice (79 000 – 316 000 stanica/cm²), uključujući prosječno 3,5% (0,4 do 16%) limbalnih matičnih stanica, te usmjerene progenitorske stanice i završno diferencirane stanice nastale iz matičnih stanica, pričvršćene na potporni fibrinski sloj promjera 2,2 cm i čuvaju se u transportnoj podlozi.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Transportna podloga (Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom)
Fibrinski nosač.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Ekvivalent živoga tkiva.

Svaki spremnik sadrži 3,8 cm² autolognog epitela ljudske rožnice pričvršćenog na fibrinski nosač i uronjenog u transportnu podlogu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za implantaciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Potencijalno inficiran biološki materijal.

Pažljivo rukovati, izbjegavati protresanje, preokretanje ili drugi mehanički pritisak.

Lijek smije upotrijebiti samo bolesnik kojemu je propisan.

8. ROK VALJANOSTI

EXP : dan / mjesec / godina

Vrijeme: sat / minuta (SEV)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C

Čelični primarni spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od bakterijske, gljivične i virusne kontaminacije.

Ne zamrzavati

Ne sterilizirati

Ne ozračivati (npr. X-zrakama)

Svaka serija se otprema u termoizolacijskoj kutiji za transport organa s kontrolom temperature.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se vratiti proizvođaču.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/987/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SERIJA:

Ime i prezime bolesnika:

Datum rođenja bolesnika:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<Nije primjenjivo.>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
SPREMNIK ZATVOREN NAVOJNIM ZATVARAČEM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Holoclar

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP :

DATUM:

SAT: (Vremenska zona)

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SERIJA:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Holoclar 79 000 – 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vam se da ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom kirurgu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti kirurga. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

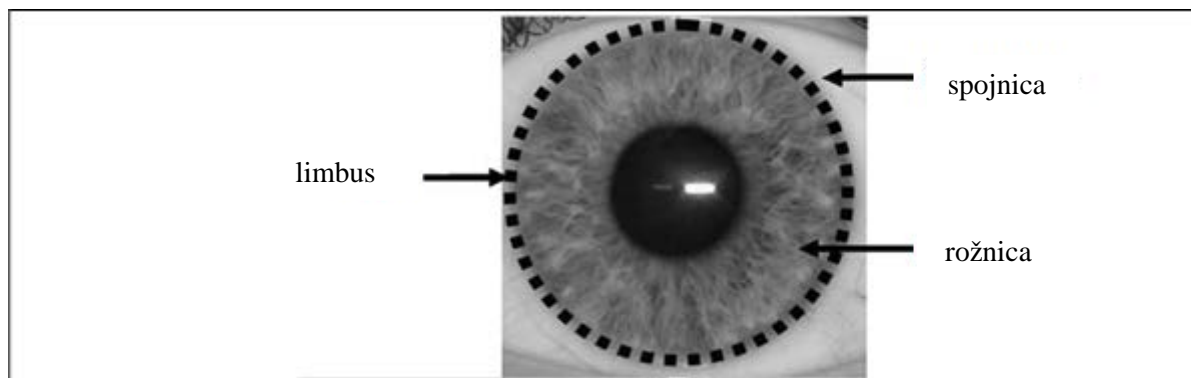
1. Što je Holoclar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vam se da Holoclar
3. Kako se daje Holoclar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Holoclar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Holoclar i za što se koristi

Holoclar je lijek koji se koristi za nadomještanje oštećenih stanica rožnice (proziran sloj koji pokriva šarenicu i prednji dio oka) uključujući limbalne stanice koje prirodno pomažu u održavanju zdravlja Vašeg oka.

Holoclar se sastoji od sloja Vaših vlastitih stanica koje su uzgojene (umnožene *ex vivo*) iz uzorka limbalnih stanica uzetog iz Vašeg oka tijekom malog kirurškog zahvata koji se naziva biopsija. Svaki pripravak Holoclara napravljen je individualno i služi samo za jedan postupak liječenja, iako se liječenje može ponavljati. Stanice koje se koriste za izradu Holoclara još se zovu autologne limbalne stanice:

- **Autologno** znači da su to Vaše vlastite stanice.
- **Limbus** je dio oka. To je obruč koji okružuje šarenicu (iris) Vašeg oka. Slika pokazuje gdje se u Vašem oku nalazi limbus.
- Limbus sadrži **limbalne stanice** koje inače pomažu u održavanju zdravlja Vašeg oka, a neke od njih su **matične stanice** od kojih mogu nastati nove stanice. Te nove stanice mogu nadomjestiti oštećene stanice Vašeg oka.



Holoclar se implantira kako bi popravio oštećenu očnu površinu u odraslih. Kada je oko teško oštećeno fizikalnim ili kemijskim opeklinama, može doći do stvaranja mnoštva ožiljaka i limbus može biti oštećen. Oštećenje limbusa zaustavlja normalno cijeljenje, što znači da se oštećenje Vašeg oka ne može pravilno obnoviti.

Uzimanjem zdravih limbalnih stanica, u laboratoriju se može uzgojiti novi sloj zdravog tkiva na potpornom sloju fibrina, proteinskom nosaču. Taj sloj tkiva kirurg zatim implantira u oštećenu rožnicu što pomaže Vašem oku da normalno zacijeli.

2. Što morate znati prije nego Vam se da Holoclar

Ne smije Vam se dati Holoclar:

- ako ste alergični na bilo koji sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na goveđi serum i mišje stanice.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom kirurgu prije nego Vam se da Holoclar.

Holoclar je pripremljen individualno od Vaših vlastitih stanica kako bi odgovarao Vama i ne smije se dati nikom drugom.

Ako imate akutnu infekciju oka ili su Vam oči natečene i crvene (upaljene), Vaše liječenje treba odgoditi dok se ne oporavite.

U pripremi Holoclara koriste se dva životinjska sastojka. Jedan je fetalni goveđi serum, koji se uzima od krava i pomaže Vašim stanicama u rastu. Drugi sastojak je posebna vrsta inaktiviranih mišjih stanica koje se koriste za uzgoj Vaših limbalnih stanica. Ako ste alergični na bilo koji od ovih sastojaka, neće Vam se moći dati ovaj lijek (pogledajte gore pod „Ne smije Vam se dati Holoclar“).

Ako imate bilo koji od sljedećih problema s očima, treba ih liječiti prije primjene ovog lijeka:

- nejednake vjeđe
- ožiljke spojnice (zaštitni sloj preko bjeloočnice) s oštećenjem na mjestu gdje se spaja s vjeđama iznutra (skraćivanje forniksa)
- gubitak osjeta za bol u oku (anestezija ili hipoestezija rožnice ili spojnice)
- rast spojnice preko rožnice (ptorigij)
- težak oblik suhog oka.

Drugi slučajevi u kojima se ne može primijeniti Holoclar

Čak i ako je kirurg već uzeo mali uzorak limbalnih stanica (biopstat) potreban za pripremu lijeka, moguće je da se postupak liječenja Holoclarom ipak neće moći provesti. To se može dogoditi u

slučaju da bioptat nije dovoljno dobar da bi se pripremio Holoclar, stanice se ne mogu uzgojiti u laboratoriju ili uzgojene stanice nisu dovoljno kvalitetne. Vaš će Vas kirurg obavijestiti o tome.

Djeca i adolescenti

Do sada je liječen samo vrlo malen broj djece pa nije poznato je li lijek siguran za primjenu u djece ili koliko je djelotvoran.

Tegobe s bubrezima i jetrom

Ako imate bolest jetre ili bubrega, molimo da o tome obavijestite Vašeg kirurga prije početka liječenja.

Drugi lijekovi i Holoclar

Neke kapi za oči sadrže konzervans pod nazivom 'benzalkonijev klorid'. Taj sastojak može oštetiti stanice od kojih se sastoji Holoclar. Nemojte koristiti kapi za oči koje sadrže benzalkonijev klorid i/ili druge konzervanse. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da bi mogli biti trudni ili dojite liječenje ovim lijekom treba odgoditi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Holoclar se primjenjuje kirurškim zahvatom na oku i to će utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zato nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima nakon stavljanja Holoclara u oko sve dok Vam Vaš kirurg ne kaže da je to sigurno. Pažljivo slijedite njegove upute.

3. Kako se daje Holoclar

Holoclar može propisati i dati samo oftalmološki kirurg u bolnici. Liječenje Holoclarom je posupak u dva koraka.

1. posjet: Uzimanje bioptata

Na prvom posjetu kirurg će napraviti biopsiju, što znači da će uzeti vrlo malu količinu tkiva s limbalnim stanicama (iz Vašeg oka). Prije biopsije kirurg će Vam ukapati kapi za anesteziju oka i

zatim kirurški uzeti bioptat. Taj će se bioptat koristiti za pripremu Holoclara. Nakon biopsije kirurg će Vam propisati antibiotik kako bi se smanjila mogućnost infekcije. Priprema Holoclara trajat će nekoliko tjedana.

2. posjet: Implantacija Holoclara

Na drugom posjetu kirurg će:

- Vam anestetizirati oko
- ukloniti ožiljkastu površinu rožnice
- nadomjestiti je Holoclarom

Na dan kirurškog zahvata, kirurg će Vam anestetizirati oko i zatim pričvrstiti rub Vaše nove rožnice šavovima kako bi Holoclar ostao na mjestu. Nakon implantacije tri dana će vam vjeđe biti zalijepljene trakom, a oko će Vam biti zavijeno 10 do 15 dana.

Nakon kirurškog zahvata bit će Vam propisani lijekovi kako bi se osigurao potpun oporavak: antibiotici za smanjenje mogućnosti infekcije i steroidi za smanjenje oticanja i iritacije. **Jako** je važno da uzimate sve lijekove koje Vam je propisao kirurg jer u suprotnom Holoclar možda neće djelovati. Za dodatne informacije o pojedinim lijekovima koji Vam se daju, molimo da pročitate njihove upute o lijeku.

Ako imate dodatnih pitanja o liječenju Holoclarom, obratite se svom kirurgu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava zahvaća oko, a neke od njih uzrokovane su kirurškim zahvatom. Većina nuspojava je blaga i povlači se unutar nekoliko tjedana od kirurškog zahvata.

Naajozbiljnije nuspojave su problem s rožnicom (erozija) i perforacija rožnice, koje mogu nastati unutar 3 mjeseca od implantacije Holoclara. U tom slučaju, molimo da se obratite svom kirurgu.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- upala vjeđa (blefaritis)

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- krvarenje na mjestu kirurškog zahvata gdje je umetnut Holoclar
- problemi s rožnicom (erozija)
- povišen očni tlak (glaukom)
- bol u oku
- upala rožnice

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- poremećaji oka - ljepljivost vjeđa, krvave oči, oticanje oka, pucanje rožnice i nadraženosć oka
- osjetljivost na svjetlost
- pretjeran rast oko implantata (metaplazija)
- infekcija rožnice
- pucanje šavova
- nesvjestica
- krvarenje iz kože vjeđa

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti kirurga. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog**

sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Holoclar

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti (EXP) navedenog na naljepnici.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C ili ispod 15°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvajte Holoclar u čeličnom spremniku u plastičnoj vrećici do kirurškog zahvata. To je potrebno radi zaštite od kontaminacije bakterijama.

Holoclar se ne smije ozračiti ili sterilizirati.

Budući da će se lijek primijeniti tijekom kirurškog zahvata, za pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom primjene, kao i za pravilno odlaganje, odgovorno je bolničko osoblje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Holoclar sadrži

- Djelatna tvar se sastoji od 300 000 do 1 200 000 živih stanica Vašeg oka od kojih su prosječno 3,5% matične stanice. Svaki kvadratni centimetar Holoclara sadrži 79 000 – 316 000 stanica.
- Sadrži i dvije pomoćne tvari: jedna je fibrin – prozirni nosač koji čuva Holoclar od oštećenja, a druga je tekućina koja sadrži aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate za čuvanje stanica u bočici i koja se zove Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom).

Kako Holoclar izgleda i sadržaj pakiranja

Holoclar je sloj stanica za implantaciju u Vaše oko. Stanice se održavaju živima u malom sterilnom spremniku. Lijek je spremljen u nekoliko slojeva pakiranja koji ga štite od bakterija i osiguravaju održavanje stabilne temperature rijekom 36 sati, ako ga se čuva na sobnoj temperaturi.

Svako pakiranje sadrži individualnu dozu za liječenje koja je dovoljno velika za pokrivanje Vaše rožnice.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

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

Telefon: +39 0521 2791

Fax: +39 0521 774468

Elektronička pošta: info@chiesi.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Τηλ: + 39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.

Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.

Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom
Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je ‘uvjetno odobrenje’. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa obnavljati prema potrebi.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

(potpuni Sažetak opisa svojstava lijeka bit će priložen kao zaseban dokument u pakiranju lijeka)