

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Holoclar 79.000 - 316.000 frumur/cm<sup>2</sup> ígildi lifandi vefs

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Samgena þekjufrumur hornhimnu úr mönnum, þ. á m. stofnfrumur, sem fjölgað hefur verið *ex vivo*.

### 2.2 Innihaldslýsing

Holoclar samanstendur af gegnsærri hringlaga himnu með 300.000 til 1.200.000 lífvænlegum, samgena mannaþekjufrumum hornhimnu (79.000 - 316.000 frumur/cm<sup>2</sup>), en þar af eru að meðaltali 3,5% (0,4 til 16%) stofnfrumur úr mótum („limbus“) hornhimnu og hvítu, og frumum úr stofnfrumum sem fjölga sér tímabundið en verða síðan endanlega sérhæfðar, sem eru festar á stuðningslag úr fíbríni, sem er 2,2 cm í þvermál, og er viðhaldið í flutningsæti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Ígildi lifandi vefs.

Gegnsæ, hringlaga himna.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð fullorðinna sjúklinga með miðlungsmikinn til alvarlegan skort á stofnfrumum í mótum (limbus) hornhimnu og hvítu (sem lýsir sér með nýæðamyndun á yfirborði hornhimnu í a.m.k. tveimur fjórðungum hennar, þ. á m. í miðju hennar, og alvarlega minnkaðri sjónskerpu), öðrum megin eða báðum megin, vegna augnbruna eða efnabruna. A.m.k. 1 - 2 mm<sup>2</sup> af óskemmdum limbus þarf til að taka vefsýni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið er eingöngu ætlað til samgena notkunar.

Aðeins skurðlæknir með tilhlýðilega þjálfun og réttindi má gefa Holoclar og aðeins á sjúkrahúsi.

#### Skammtar

Magnið af frumum sem gefið er fer eftir stærð (yfirborði í cm<sup>2</sup>) yfirborðs hornhimnunnar.

Hver framleiðslueining Holoclar inniheldur stakan meðferðarskammt með nógu mörgum frumum til að þekja allt yfirborð hornhimnunnar. Ráðlagður skammtur af Holoclar er 79.000 - 316.000 frumur/cm<sup>2</sup>, sem samsvarar 1 cm<sup>2</sup> af lyfinu/cm<sup>2</sup> gallaðs svæðis. Hver framleiðslueining Holoclar er ætluð sem ein meðferð. Hægt er að endurtaka meðferðina ef meðferðarlæknir telur það nauðsynlegt.

Að ígræðslu lokinni skal sjúklingurinn fara á viðeigandi sýklalyfja- og bólgueyðandi meðferð, samkvæmt ráðleggingum læknisins (sjá kafla 4.4).

### *Sérstakir sjúklingahópar* *Aldraðir*

Upplýsingar um notkun Holoclar hjá öldruðum eru takmarkaðar. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra (sjá kafla 4.8 og 5.1).

### *Skert lifrar- og nýrnastarfsemi*

Ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun Holoclar hjá sjúklingum með skerta lifrar- og nýrnastarfsemi.

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Holoclar hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

### Lyfjagjöf

Til ígræðslu.

Ítarlegar tæknilegar upplýsingar um verklag við notkun Holoclar er að finna í fræðsluhandbókinni.

### *Taka vefsýnis*

Til að búa til Holoclar þarf a.m.k. 1 - 2 mm<sup>2</sup> vefsýni af óskemmdum limbus. Yfirborðsdeyfing er notuð við töku vefsýnisins. Yfirborð augans er skolað með sæfðri og jafnþrýstinni saltlausn til augnskolunar og því næst er tاران losuð frá limbus til að opna fyrir sýnistökusvæði hornhimnunnar. 2 x 2 mm skurður er gerður til að taka vefsýnið.

Vefsýnið er sett í sæfða tilraunaglasíð sem fylgir, en það hefur að geyma flutningsæti. Framleiðandinn verður að fá vefsýnið í hendur innan 24 klst. frá því að það er tekið.

### Meðferð eftir töku vefsýnis

Eftir vefsýnistökuna skal veita viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum.

Í sumum tilvikum er hugsanlegt að ekki sé hægt að fjölga stofnfrumunum úr limbus sjúklingsins eða að kröfum um notkun þeirra sé ekki fullnægt vegna lítilla gæða vefsýnis, einhvers þáttar í tengslum við sjúklinginn eða framleiðslugalla. Því getur það komið fyrir að ekki sé unnt að afhenda Holoclar. Skurðlækninum verður þá tilkynnt um slíkt eins fljótt og unnt er í ferlinu og ætti hann þá að velja aðra meðferð fyrir sjúklinginn.

### *Ígræðsla*

Holoclar er eingöngu ætlað til samgena endurmyndunar á limbal stofnfrumum í samræmi við viðurkenndar ábendingar og skal aðeins gefa við smitgátaraðstæður með hringskurði á limbus, losun (undermining) táru og brottskurði trefja- og æðavefsins í hornhimnunni til að undirbúa staðinn þar sem gallinn er (defect bed). Því næst er ígræðinu komið fyrir undir tárinni, sem hefur þá verið losuð. Afgangurinn af ígræðinu (það sem gengur af) er fjarlægður/snyrtur og tاران sett yfir brúnina með 2 eða 3 sporum (saumur) úr vicryl eða silki 8/0 til að loka fyrir skemmdina og treysta ígræðið í sessi. Augnlökunum er svo haldið lokuðum yfir ígræðinu með sáraplástri (steri-strip). Ígræðsla á Holoclar fer almennt fram með yfirborðsdeyfingu aftan augnknattar (retrobulbar) eða umhverfis augnknött (parabulbar). Annars konar deyfingu er hægt að beita að ákvörðun skurðlæknisins.

### Meðferð eftir aðgerð

Eftir ígræðslu skal veita viðeigandi staðbundna og altæka (systemic) bólgueyðandi meðferð og fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð.

Lagt er til að eftirfarandi meðferðaráætlun sé notuð: Gefa doxýcýklín 100 mg töflu tvisvar á dag (eða amoxicillín 500 mg tvisvar á dag) og prednísón til inntöku í dagskammtinum 0,5 mg/kg (upp að 25 mg hámarksskammti) frá aðgerðardegi í 2 vikur. Eftir 2 vikur skal hætta altækri gjöf sýklalyfja og minnka dagskammt prednísóns niður í 0,25 mg/kg (hámark 12,5 mg) á dag í 1 viku, í 0,125 mg/kg (hámark 5,0 mg) á dag vikuna þar á eftir og síðan hætta gjöf lyfsins.

Tveimur vikum eftir skurðaðgerð skal hefja meðferð með barksterum til útvortis notkunar með 0,1% dexametasón-augndropum án rotvarnarefna, 1 dropa þrisvar á dag í 2 vikur, sem er svo minnkað í 1 dropa tvisvar á dag í 1 viku og svo 1 dropa einu sinni á dag í eina viku til viðbótar. Hægt er að halda áfram útvortis barksterameðferðinni ef bólga í auga er þrálát.

Að lokinni ígræðslu skal hefja viðeigandi eftirlit.

Upplýsingar um undirbúning og meðhöndlun Holoclar er að finna í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða nautgripasermi og 3T3-J2 músafurum.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Almennt

Holoclar er samgena lyf og í engum tilvikum má gefa það öðrum en sjúklingnum sem vefsýnið er tekið úr.

Holoclar inniheldur 3T3 trefjakímfrumur úr músum sem útsettar hafa verið fyrir banvænum geislum og kann að innihalda nautgripafóstursermi í snefilmagni. Ekki má meðhöndla sjúklinga með þekkt næmi fyrir músum eða nautgripafóstursermi (sjá kafla 4.3).

Holoclar getur hugsanlega innihaldið sýkt líffræðilegt efni, þótt áhættan sé talin lítil og henni sé stýrt í framleiðslunni.

#### Varúðarreglur við notkun

Samhliða rangstaða augnloka, ör í tátu ásamt stuttu tárufvolfi (fornix shortening), tilfinningarleysi í hornhimnu (corneal anaesthesia) og/eða tilfinningarleysi í tátu (conjunctival anaesthesia) eða alvarlegt tilfinningarvannæmi (hypoesthesia), vænghyrna (pterygium) og alvarlegur augnþurrkur eru þættir sem geta hugsanlega valdið vandkvæðum við notkun lyfsins. Þegar unnt er skal ráða bót á samhliða augnvandamálum áður en Holoclar-ígræðsla fer fram.

Fresta skal meðferð sjúklinga með bráða augnbólgu eða sýkingar þar til bati hefur verið staðfestur, þar sem bólga getur dregið úr árangri meðferðarinnar.

Notkun Holoclar felur í sér notkun sýklalyfja og barkstera (sjá kafla 4.2). Læknar skulu kynna sér mikilvægar öryggisupplýsingar í samantekt á eiginleikum þessara lyfja.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Ekki má nota augndropa sem innihalda benzalkónklóríð og/eða önnur rotvarnarefni. Benzalkónklóríð (og önnur efnasambönd með fjórgildu köfnunarefni) er frumdrepanði og augndropar sem hafa að geyma þetta rotvarnarefni geta skaðað nýmyndaðan þekjuvef hornhimnu. Ekki má heldur nota önnur frumdrepanði efni.

Ekki hefur verið tilkynnt um neinar milliverkanir milli Holoclar og meðferðarinnar sem ráðlögð er eftir töku vefsýnis/aðgerðina, í kafla 4.2.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Holoclar á meðgöngu.

Ekki liggja fyrir upplýsingar úr dýrarannsóknnum hvað varðar eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Þar sem lyfjameðferð eftir aðgerð er nauðsynleg ætti til öryggis að forðast notkun Holoclar á meðgöngu.

##### Brjóstagjöf

Til öryggis er ekki mælt með notkun Holoclar til ígræðslu hjá konum sem hafa barn á brjósti.

##### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Holoclar á frjósemi.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Skurðaðgerðin til ígræðslu á Holoclar hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Eftir meðferð með Holoclar verður því að takmarka akstur og notkun véla og skal sjúklingurinn fylgja ráðleggingum meðferðarlæknisins.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisráðgjafingará

Alvarlegustu aukaverkanir eru rof á hornhimnu og hornhimnusár, sem geta komið fram innan 3 mánaða frá ígræðslu Holoclar og tengjast óstöðugleika þekju hornhinnunnar, og æðavíkkunaryfirlið fyrsta daginn eftir skurðaðgerð vegna augnverkjar. Algengustu aukaverkanirnar eru augnkvillar. Algengasta aukaverkunin í tengslum við skurðaðgerðina var tárublæðing (5%), sem kemur aðallega fram á fyrsta degi eftir skurðaðgerð, er yfirleitt væg og hverfur innan nokkurra daga án meðferðar.

##### Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Holoclar-ígræðslu eru taldar upp í töflunni. Eftirfarandi flokkar eru notaðir til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í hornhimnu	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Æðavíkkunaryfirlið	Sjaldgæfar
Augu	Hvarmabólga	Mjög algengar
	Tárublæðing, augnblæðing, galli í þekju hornhimnu, augnverkur, gláka/aukinn augnþrýstingur, hornhimnusár	Algengar
	Tárusamloðun (conjunctival adhesion), blóðsókni í táru, hornhimnubjúgur, rof á	Sjaldgæfar

	hornhimnu, erting í auga, ljósfælni	
Húð og undirhúð	Blæðing undir húð	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vefjaummyndun (metaplasia) ígræðis	Sjaldgæfar
Áverkar og eitranir	Rifnaður saumur	Sjaldgæfar

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Hvarmabólga (10,5%) og galli í þekju hornhimnu (3,5%) voru algengustu einstöku aukaverkanirnar sem ekki tengdust skurðaðgerðinni. Gláka (3,5%) var algengasta aukaverkunin sem var talin tengjast barksterameðferðinni (sjá kafla 4.2 og 4.4). Tilkynningar um gláku tóku einnig til aukaverkunarinnar aukinn augnþrýstingur.

#### Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi Holoclar hjá börnum 7 ára og yngri og aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga á aldrinum 8-17 ára. Hjá börnum sem tóku þátt í rannsóknunum HLSTM01 (á aldrinum 13, 14 og 16 ára) og HLSTM02 (á aldrinum 8 og 14 ára) var aukaverkanamynstur það sama og hjá fullorðnum.

#### Aldraðir

Aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða (n=12, >65 ára) og mjög aldraða (n= 2, 75-84 ára) sjúklinga.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Augnlyf, önnur augnlyf, ATC-flokkur: S01XA19

#### Verkunarháttur og lyfhrif

Holoclar verkar þannig að skipt er um þekju hornhimnu og stofnfrumur sem hafa tapast á mótum (limbus) hornhimnu og hvítu hjá sjúklingum þar sem limbus hefur skemmst vegna augnbruna. Meðan á viðgerðarferlinu á hornhimnu stendur er stofnfrumunum sem komið er fyrir í auganu ætlað að hluta að fjölga sér, sérhæfast og færast til í þeim tilgangi að endurmynda þekju hornhimnu auk þess að viðhalda forða af stofnfrumum sem geta haldið áfram endurmyndun á hornhimnuþekjunni.

Hefðbundnar rannsóknir á lyfhrifum Holoclar hafa ekki farið fram.

#### Verkun og öryggi

Verkun lyfsins var metin í fjölsetra, tilfellamiðaðri, afturskyggnri ferilrannsókn án samanburðar með þátttöku 106 sjúklinga (rannsókn HLSTM01) af báðum kynjum, sem fengu meðferð við miðlungsmiklum til alvarlegum skorti á stofnfrumum í limbus (limbal stem cell deficiency, LSCD). Miðlungsmikill til alvarlegur LSCD var skilgreindur á grundvelli íferðar nýmyndaðra æða í yfirborði a.m.k. tveggja fjórðunga hornhimnunnar. Aðalgreining á verkun náði til alls 104 sjúklinga á aldrinum 13 til 79 ára (meðalaldur 46,8 ár). Á þeim tíma sem lyfið var gefið var meðaltími ástandsins frá því að sköddunin átti sér stað 18 ár (miðgildi 10 ár), 99% sjúklinganna voru með ógegnsæja hornhimnu og 90% þeirra voru með alvarlega skerta sjónskerpu (1/10 eða minna á Snellen-stafaspjaldi). Árangur aðgerðarinnar var metinn á grundvelli þess hvort stöðug þekja hornhimnu var til staðar (þ.e. hvort hornhimnan var laus við þekjugalla) án marktækrar endurkomu nýæðunar (sem fól í sér að útbreiðsla nýæðunar væri í mesta lagi í fjórðungi hornhimnunnar og ekki í miðju hennar) þegar 12 mánuðir voru liðnir frá aðgerðinni. Alls 75 (72,1%) meðferðanna voru metnar sem árangursríkar. Þessar niðurstöður voru staðfestar með næmisgreiningu þar sem óháður matsaðili mat einnig grunnlæga nýæðun á grundvelli blindaðrar skoðunar á ljósmyndum af augum sjúklinga sem voru teknar fyrir og eftir Holoclar-ígræðsluna.

Klínískt mikilvægar viðbótarbreytur voru einnig metnar sem aukaviðmið verkunar.

Hlutfall sjúklinga með einkenni (verk, sviða eða ljósfælni) lækkaði marktækt frá því fyrir aðgerð (40 sjúklingar með a.m.k. eitt einkenni; 38,5%) þar til einu ári eftir hana (12 sjúklingar; 11,5%).

Sjónskerpa batnaði hjá 51 sjúklingi (49,0%) sem nam a.m.k. einni heilli línu á Snellen-stafaspjaldi (eða einum flokki hjá þeim sem voru með alvarlega skerðingu). Hlutfall sjúklinga með bætta sjónskerpu var hærra hjá þeim sem voru ekki með ör í uppistöðuvef (stroma) hornhimnu (15/18 sjúklingum, 83,3%) en þeim sem voru með ör (36/81 sjúklingi, 44,4%). Þegar flokkunargildum fyrir sjónskerpu var breytt í LogMAR-töflu (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) kom fram bati hjá 47% tilfella (40 af þeim 85 sem ekki vantaði gildi hjá), sem var meiri en eða jöfn 3 Snellen-línuígildum.

57 sjúklingar fóru í glærolögum (keratoplasty) eftir að hafa notað lyfið, með árangurstíðninni 42,1% (N=24) einu ári eftir hornhimnuígræðslu (þ.e. með stöðugri hornhimnuþekju án marktækrar endurkomu nýæðunar).

### Aldraðir

Alls sjö sjúklingar (6,7% af rannsóknarþýðinu) á aldrinum 65 eða eldri á grunnlínu tóku þátt í HLSTM01 rannsókninni, og sjö sjúklingar til viðbótar (24,1%) tóku þátt í HLSTM02 rannsókninni. Þótt þær séu takmarkaðar miðað við fjölda þátttakenda sýndu upplýsingar úr báðum rannsóknum u.þ.b. 70% árangurstíðni hjá öldruðum sem fengu meðferð. Þessi verkunartíðni er svipuð þeirri sem kom fram almennt hjá sjúklingum sem fengu meðferð.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Holoclar hjá einum eða fleiri undirhópum barna í meðferð við LSCD vegna augnbruna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfið er ætlað til staðbundinnar ígræðslu.

Eðli og tilætluð klínísk notkun Holoclar eru með þeim hætti að hefðbundnar lyfjahvarfarannsóknir á frásogi, umbrotum og brotthvarfi eiga ekki við. Ónæmisvefjaefnafræðileg greining á hornhimnu sem fjarlægð var við glæruögun sjúklinga eftir Holoclar meðferðina, sýndi fram á að ígræddu stofnfrumurnar mynda eðlilegt lag af lagskiptum þekjuvef hornhimnu, sem flyst ekki til eða ræðst á grunnlíffæri augnanna.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar voru takmarkaðar við *in vitro* prófanir á æxlismyndandi áhrifum samgena frumuræktunar í mönnum. Þar á meðal voru prófanir í tengslum við litningagerð (karyotype) frumna, frumuvöxt í mjúkum agar og vaxtarþáttarháða fjölgun. *In vitro* rannsóknir hafa ekki leitt í ljós neinar vísbendingar um festuóháðan vöxt sem bendir til möguleika á æxlismyndun.

Niðurstöður afturskyggnu klínísku rannsókna tveggja sýna fram á öryggi Holoclar.

Hefðbundnar forklínískar rannsóknir á eiturvekunum á ælun og þroska eru ekki taldar skipta máli í þessu tilfalli í ljósi eðlis og tilætlaðrar klínískrar notkunar samgena lyfsins.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Flutningsæti (Dulbecco's Modified Eagles Medium ásamt L-glútamíni)  
Fíbrínlag til stuðnings.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Engar formlegar rannsóknir á samrýmanleika hafa verið gerðar með Holoclar og því má ekki nota þetta lyf með öðrum lyfjum á tímabilinu eftir skurðaðgerðina þar til þekja hornhimnu hefur náð sér að fullu. Á meðal undantekninga er óstaðbundin notkun sýklalyfja til fyrirbyggjandi meðferðar og barkstera á tímabilinu strax eftir aðgerðina.

### 6.3 Geymsluþol

36 klst.

Holoclar verður að nota eigi síðar en 15 mínútum eftir opnun innri umbúðanna.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við hitastig á bilinu 15°C – 25°C

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Má ekki geisla (t.d. með röntgengeislum)

Má ekki dauðhreinsa.

Geymið innsta stálílátið vel lokað til varnar gegn bakteríu-, sveppa- og veirumengun.

### 6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Holoclar er selt sem einn stakur meðferðarskammtur í íláti með skrúftappa. Í hverju íláti eru 3,8 cm<sup>2</sup> af samgena þekjuvef hornhimnu úr mönnum sem er festur á fíbrínlag til stuðnings og hulinn flutningsæti.

Ílátið er sett í ytra plastílát, sem er svo sett í lokaðan og sæfðan plastpoka. Lokaði pokinn er settur í ósæfðan, hitaeinangraðan kassa til líffæraflutnings með hitamæli. Loks er hitaeinangraði kassinn settur í lokanlegan poka með rennilás til flutnings.



## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Holoclar er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Áður en ígræðsla fer fram skal bera nafn sjúklingsins vandlega saman við upplýsingar um sjúkling/gjafa í flutningsskjölum og á íláti.

Forðast skal að hrista Holoclar ílátið, hvolfa því eða útsetja það fyrir annars konar álagi.

Sjá nánari upplýsingar í fræðsluefninu.

Ekki má dauðhreinsa (sæfa) Holoclar. Skoða skal ílátið og lok þess vandlega með tilliti til hvers kyns frávíka. Hafi innsta ílát Holoclar skemmst, útlit þess orðið fyrir sýnilegum breytingum eða sýnilegar agnir finnast skal ekki nota lyfið og þá verður að skila því til framleiðandans. Fari hitastig sem fylgst er með í einangrunarkassanum út fyrir rétt geymsluskilyrði skal hafa samband við framleiðandann.

Skila skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi til framleiðandans.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Chiesi Farmaceutici SPA,  
Via Palermo 26/A,  
43122, Parma,  
Ítalía  
Sími: +3905212791  
Bréfasími: +390521 774468  
Netfang: info@chiesigroup.com

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/987/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17/02/2015  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11/12/2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

<{MM/ÁÁÁÁ}.>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

## **A. FRAMLEIÐENURI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Holostem Therapie Avanzate S.R.L.  
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100, Ítalía

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Holostem Therapie Avanzate S.R.L.  
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100, Ítalía

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Eftirfarandi viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu eru nauðsynlegar fyrir örugga og árangursríka notkun lyfsins:

Fræðslufni fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að veita þjálfun í viðeigandi notkun lyfsins og lágmarka áhættu, þar sem fjallað er um lykilatriðin:

- Sjúklingaval

- Reikjanleiki sjúklinga og notkun auðkenna
- Vefjasýni, vefjalyf og eftirfylgni
- Frábending fyrir notkun augndropa sem innihalda benzalkonklóríð
- Hætta á gláku og hvarmabólgu
- Hvatning til skráningar í sjúklingaskrá
- Tilkynning hugsanlegra aukaverkana

Fræðsluefnið skal jafnframt innihalda bæði fræðsluhandbók og þjálfunaráætlun sem staðfestir skilning læknisins á veittri þjálfun.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga og/eða umönnunaraðila skal fjalla um eftirfarandi lykilatriði:

- Frábending fyrir notkun augndropa sem innihalda benzalkonklóríð
- Aukaverkanir af meðferð eftir ígræðslu með sýklalyfjum og barksterum
- Upplýsingar til sjúklinga varðandi sjúklingaskráningu
- Tilkynning hugsanlegra aukaverkana

#### **E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Fjölþjóðleg, fjölsetra, framsýn, opin, óstýrð inngrípsrannsókn (HLSTM03) til að meta verkun og öryggi ígræðslu ræktaðra samgena limbal stofnfrumna til endurmyndunar á þekjuvef hornhimnu hjá sjúklingum með skort á stofnfrumum vegna augnbruna	Endanleg klínísk rannsóknarskýrsla (CSR) Desember 2020

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### LOKANLEGUR POKI MEÐ RENNILÁS

#### 1. HEITI LYFS

Holoclar 79.000 - 316.000 frumna/cm<sup>2</sup> ígildi lifandi vefs.

Samgena þekjufrumur hornhimnu úr mönnum, þ. á m. stofnfrumur, sem fjölgað hefur verið *ex vivo*.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

Holoclar samanstendur af gegnsærri hringlaga himnu með 300.000 til 1.200.000 lífvænum, samgena þekjufrumum hornhimnu úr mönnum (79.000 - 316.000 frumur/cm<sup>2</sup>), en þar af eru að meðaltali 3,5% (0,4 til 16%) stofnfrumur úr mótum („limbus“) hornhimnu og hvítu, og frumum úr stofnfrumum sem fjölga sér tímabundið en verða svo endanlega sérhæfðar, sem eru festar á stuðningslag úr fibríni, sem er 2,2 cm í þvermál, og er viðhaldið í flutningsæti.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Flutningsæti (Dulbecco's Modified Eagles Medium ásamt L-glútamíni).

Fibrínlag til stuðnings.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Ígildi lifandi vefs.

Í hverju íláti eru 3,8 cm<sup>2</sup> af samgena þekjuvef hornhimnu úr mönnum sem er festur á fibrínlag til stuðnings og settur í flutningsæti.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til ígræðslu.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Kann hugsanlega að innihalda sýkt líffræðilegt efni.

Meðhöndlið af varúð og forðist að hrista ílátið, hvolfu því eða útsetja það fyrir annars konar álagi.

Eingöngu til samgena notkunar.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: Dagur / Mánuður / Ár  
Klukkan: Klst. / mínútur (miðevróputími (CET))

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við hita á bilinu á 15°C – 25°C  
Geymið innsta stálfátíð vel lokað til varnar gegn bakteríu-, sveppa- og veirumengun.  
Má ekki frjósa  
Má ekki dauðhreinsa  
Má ekki geisla (t.d. með röntgengeislum)  
Hver lota er flutt í hitaeinangruðum kassa með hitamæli til líffæraflutnings.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Skila skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi til framleiðandans.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/987/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**



<Á ekki við.>

<b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b>
---

<Á ekki við.>

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### PLASTPOKI (ÞRIÐJA STIGS UMBÚÐIR)

#### 1. HEITI LYFS

Holoclar 79.000 - 316.000 frumur/cm<sup>2</sup> ígildi lifandi vefs.

Samgena þekjufrumur hornhimnu úr mönnum, þ. á m. stofnfrumur, sem fjölgað hefur verið *ex vivo*.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

Holoclar samanstendur af gegnsærri hringlaga himnu með 300.000 til 1.200.000 lífvænum, samgena þekjufrumum hornhimnu úr mönnum (79.000 - 316.000 frumur/cm<sup>2</sup>), en þar af eru að meðaltali 3,5% (0,4 til 16%) stofnfrumur úr mótum („limbus“) hornhimnu og hvítu, og frumum úr stofnfrumum sem fjölga sér tímabundið en verða svo endanlega sérhæfðar, sem eru festar á stuðningslag úr fibríni, sem er 2,2 cm í þvermál, og er viðhaldið í flutningsæti.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Flutningsæti (Dulbecco's Modified Eagles Medium ásamt L-glútamíni)

Fibrínlag til stuðnings.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Ígildi lifandi vefs.

Í hverju íláti eru 3,8 cm<sup>2</sup> af samgena þekjuvef hornhimnu úr mönnum sem er festur á fibrínlag til stuðnings og settur í flutningsæti.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til ígræðslu.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hugsanlega sýkt líffræðilegt efni.

Meðhöndlið af varúð og forðist að hrista ílátið, hvolfi því eða útsetja það fyrir annars konar álagi.

Eingöngu til samgena notkunar.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: Dagur / Mánuður / Ár

Klukkan: Klst. / mínútur (miðevróputími (CET))

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við hita á bilinu á 15°C – 25°C

Geymið innsta stálfátíð vel lokað til varnar gegn bakteríu-, sveppa- og veirumengun.

Má ekki frjósa

Má ekki dauðhreinsa

Má ekki geisla (t.d. með röntgengeislum)

Hver lota er flutt í, hitaeinangruðum kassa með hitamæli til líffæraflutnings.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Skila skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi til framleiðandans.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/987/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot:

Fornafn og eftirnafn sjúklings:

Fæðingardagur sjúklings:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á ekki við.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

<Á ekki við.>

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÍLÁT MEÐ SKRÚFTAPPA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Holoclar

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

DAGSETNING:

Klukkan: (Tímabelti)

**4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

MARKAÐSLEYFISHAFI: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Holoclar 79.000 - 316.000 frumur/cm<sup>2</sup> ígildi lifandi vefs.

Samgena þekjufrumur hornhimnu úr mönnum, þ. á m. stofnfrumur, sem fjölgað hefur verið *ex vivo*.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til skurðlæknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið skurðlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

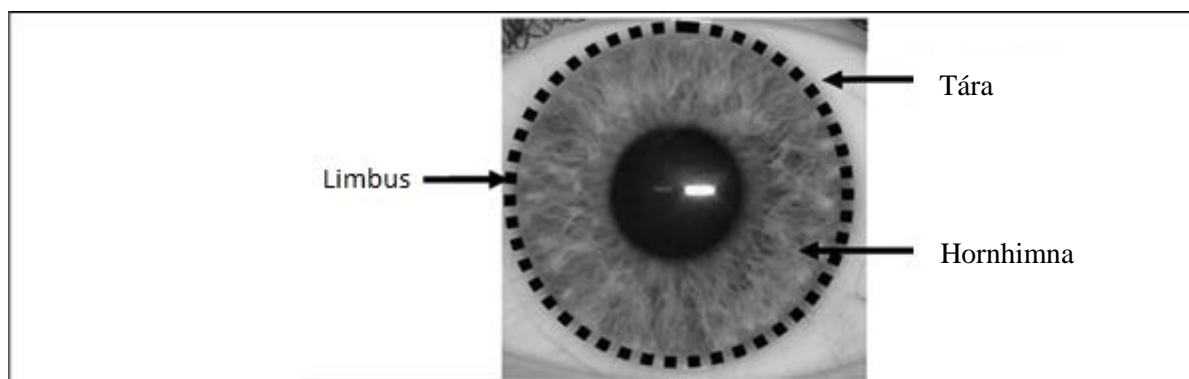
1. Upplýsingar um Holoclar og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Holoclar
3. Hvernig nota á Holoclar
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Holoclar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Holoclar og við hverju það er notað

Holoclar er lyf sem er notað til að skipta um skemmdar frumur í hornhimnu augans (gegnsæja laginu yfir lithimnunni fremst í auganu), þ.m.t. limbal frumur sem hjálpa við að viðhalda heilbrigði augans við eðlilegar aðstæður.

Holoclar samanstendur af lagi af þínum eigin frumum sem hafa verið ræktaðar (fjölgað utan líkamans) upp úr vefsýni sem er tekið af frumum úr mótum („limbus“) hornhimnunnar og hvítu augans. Þetta krefst minni háttar skurðaðgerðar. Holoclar er búið til fyrir einn einstakling í senn og er ætlað sem stök meðferð, þótt unnt sé að endurtaka hana. Frumurnar sem notaðar eru til ræktunar á Holoclar nefnast samgena limbal frumur:

- **Samgena** merkir að um er að ræða þínar eigin frumur.
- **Limbus** er hluti af auganu. Nánar tiltekið er um að ræða mót hornhimnu og hvítu augans; þessi mót eru staðsett umhverfis lithimnuna í miðju augans. Myndin sýnir hvar limbus er í auganu.
- Limbus hefur að geyma svonefndar **limbal frumur** sem hjálpa við viðhalda heilbrigði augans við eðlilegar aðstæður. Sumar af þessum frumum eru **stofnfrumur**, sem geta búið til nýjar frumur. Þessar nýju frumur geta komið í stað skemmdu frumnanna í auganu.



Holoclar er grætt í augað til að gera við skemmt yfirborð þess hjá fullorðnum. Þegar augað er mjög skemmt vegna augnbruna af völdum efna eða annars bruna getur það valdið mikilli öramyndun og skemmdum á limbus. Skemmdir á limbus koma í veg fyrir að augað grói eðlilega, sem hefur í för með sér að það nær sér ekki að fullu.

Með því að taka sýni af heilbrigðum limbal frumum er nýtt lag af heilbrigðum vef ræktað á rannsóknastofu á stoðlagi úr fíbríni, þ.e. nokkurs konar stoðmóti úr próteini. Skurðlæknir græðir síðan vefjarlagið í skemmdu hornhimnuna, sem hjálpar auganu að gróa eðlilega.

## 2. Áður en byrjað er að gefa Holoclar

### Ekki má gefa þér Holoclar:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir nautgripasermi og músafrumum.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá skurðlækninum áður en þér er gefið Holoclar.

Holoclar er búið til sérstaklega úr frumum viðkomandi einstaklings og því má ekki nota það hjá neinum öðrum.

Ef þú ert með bráða augnsýkingu eða bólgin og rauð augu þarf að fresta meðferðinni þar til þú hefur náð bata.

Þegar Holoclar er búið til eru notuð tvö innihaldsefni úr dýrum. Annað er nautgripafóstursermi, sem er notað til að rækta frumurnar. Hitt efnið er sérstök gerð af óvirkjuðum músafrumum, sem eru notaðar til að rækta limbal frumurnar. Sértu með ofnæmi fyrir öðru hvoru þessara innihaldsefna er ekki unnt að gefa þér þetta lyf (sjá hér að ofan undir „Ekki má gefa þér Holoclar“).

Ef þú átt við einhver af eftirfarandi augnvandamálum að stríða skal meðhöndla þau áður en þetta lyf er notað:

- Ójöfn augnlok
- Ör í táru (verndarlaginu yfir hvítu augans) ásamt skemmdum þar sem tاران tengist inn í augnlokín (stutt tárúhvolf)
- Ef þú getur ekki fundið fyrir sársauka í auganu (tilfinningarleysi í hornhimnu eða táru eða skert sársaukaskyn)
- Tára vex yfir hornhimnu (vænghyrna)
- Alvarlegur augnþurrkur.

### Önnur tilfelli þar sem ekki er unnt að nota Holoclar

Jafnvel þótt skurðlæknirinn hafi þegar tekið lítið sýni af limbal frumum (vefsýni), sem er nauðsynlegt til að búa til lyfið, er mögulegt að ekki verði unnt að veita þér meðferð með Holoclar. Þetta gerist ef vefsýnið er ekki nógu gott til að búa til Holoclar, ekki er hægt að rækta frumurnar í rannsóknastofunni eða frumurnar sem hafa verið ræktaðar fullnægja ekki öllum gæðakröfum. Skurðlæknirinn mun upplýsa þig um slík tilfelli.

### Börn og unglíngar

Aðeins mjög fá börn hafa fengið meðferð með lyfinu hingað til og því er ekki vitað hvort það er öruggt til notkunar hjá börnum og hvort verkun þess er viðunandi hjá þeim.

### Nýrna- og lifrarvandamál

Ræddu við skurðlækninn fyrir upphaf meðferðar ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.



### **Notkun annarra lyfja samhliða Holoclar**

Sumir augndropar innihalda rotvarnarefni sem nefnist „benzalkónklóríð“. Þetta innihaldsefni getur skaðað frumurnar sem Holoclar er búið til úr. Notið ekki augndropa sem innihalda benzalkónklóríð og/eða önnur rotvarnarefni. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, grun um þungun eða brjóstgjöf skal fresta meðferð með þessu lyfi.

### **Akstur og notkun véla**

Holoclar er gefið með skurðaðgerð á auga, sem hefur áhrif á getu til aksturs og notkunar véla. Því mátt þú ekki aka bíl né nota vélar eftir að hafa fengið Holoclar í augað þar til skurðlæknirinn segir þér að öruggt sé að gera það. Fylgdu ráðleggingum hans vandlega.

## **3. Hvernig nota á Holoclar**

Aðeins augnskurðlæknir á sjúkrahúsi getur ávísað og gefið Holoclar. Meðferð með Holoclar skiptist í tvö skref.

### **Koma 1: Vefsýni tekið**

Við fyrstu komu tekur skurðlæknirinn vefsýni, þ.e. fjarlægir örlítið magn af vef sem hefur að geyma limbal frumur (úr auganu). Áður en vefsýnið er tekið gefur skurðlæknirinn þér augndropa til að

deyfa augað og síðan er sýnið tekið með skurðaðgerð. Vefsýnið er svo notað til að búa til Holoclar. Eftir töku vefsýnis ávísar skurðlæknirinn þér sýklalyfjum til að draga úr líkum á sýkingu. Nokkrar vikur tekur að búa til Holoclar.

## Koma 2: Holoclar-ígræðsla

Við 2. komu mun skurðlæknirinn:

- Deyfa augað
- Fjarlægja örum sett yfirborð hornhimnunnar
- Setja Holoclar þess í stað.

Á aðgerðardegi deyfir skurðlæknirinn augað og festir brúnina á nýju hornhimnunni með saum til að tryggja að Holoclar haldist á sínum stað. Augnlokinu er haldið lokuðu með sáraplástri í þrjá daga og umbúðir eru settar um augað í 10 til 15 daga eftir ígræðslu.

Eftir skurðaðgerðina verður þér ávísað lyfjameðferð til að tryggja að augað grói að fullu: sýklalyfjum til að draga úr líkum á sýkingu og sterum til að draga úr bólgu og ertingu. **Mjög** mikilvægt er að þú takir öll lyfin sem skurðlæknirinn ávísar þér – annars skapast hættu á að Holoclar virki ekki. Lestu fylgiseðla lyfjanna sem þér eru gefin til að fá frekari upplýsingar um lyfin.

Leitið til skurðlæknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um Holoclar meðferðina.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanirnar hafa áhrif á augað og eru sumar þeirra vegna skurðaðgerðarinnar. Flestar aukaverkanirnar eru vægar og hverfa á nokkrum vikum eftir skurðaðgerðina.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru vandamál í hornhimnu (rof) og rof í hornhimnu, sem getur komið fram innan þriggja mánaða frá ígræðslu Holoclar. Ef þetta gerist skaltu hafa samband við skurðlækninn.

**Mjög algengar:** Koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Bólga í augnlokum (hvarmabólga)

**Algengar:** Koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Blæðingar umhverfis aðgerðarstaðinn þar sem Holoclar hefur verið graett í
- Vandamál í hornhimnu (rof)
- Aukinn augnþrýstingur (gláka)
- Augnverkur
- Bólga í hornhimnu

**Sjaldgæfar:** Koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Augnkvillar – límkennt augnlok, blóðhlaupin augu, augnbólga, rof á hornhimnu og erting í auga
- Aukið ljósnaemi
- Ofvöxtur kringum ígræðið (vefjaummyndun)
- Sýking í hornhimnu
- Slitnir saumar
- Yfirlið
- Blæðingar frá húð augnlöks

## Tilkynning aukaverkana

Látið skurðlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem

gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig Holoclar er geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C eða lægri hita en 15°C.

Má ekki geyma í kæli eða frjósa.

Geymið Holoclar í stálílátinu í plastpokanum fram að skurðaðgerðinni. Þetta er til að verja það fyrir bakteríumengun.

Ekki má beina geislum að eða dauðhreinsa (sæfa) Holoclar.

Þar sem lyfið verður notað í skurðaðgerðinni ber starfsfólk sjúkrahússins ábyrgð á réttri geymslu þess fyrir notkun og á meðan notkun þess stendur, sem og á réttri förgun þess.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Holoclar inniheldur

- Virka innihaldsefnið samanstendur af 300.000 - 1.200.000 lifandi augnfrumum úr þér, en þar af eru að meðaltali 3,5% stofnfrumur. Hver fersentimetri af Holoclar inniheldur 79.000 - 316.000 frumur.
- Hjálparefnin eru tvö: Annað er fíbrín - gagnsætt stuðningslag sem er notað til að koma í veg fyrir að Holoclar skaddist; hitt er vökvi sem inniheldur amínósýrur, vítamín, sölt og kolvetni til að geyma frumurnar í hettuglasinu og kallast flutningsætið Dulbecco's Modified Eagles Medium ásamt L-glútamíni.

### Lýsing á útliti Holoclar og pakkningastærðir

Holoclar er lag af frumum til ígræðslu í auga. Frumunum er haldið lifandi í litlu dauðhreinsuðu íláti. Lyfið er sett í mörg lög af umbúðum til að vernda það fyrir bakteríum og tryggja að Holoclar haldist í stöðugu hitastigi í 36 klst., sé það geymt við stofuhita.

Í hverri pakkningu er stakur meðferðarskammtur, sem er nógu stór til að þekja hornhimmuna.

### Markaðsleyfishafi

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

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

Sími: +39 0521 2791

Bréfasími: +39 0521 774468

Netfang: info@chiesi.com

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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

**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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

(Samantekt á eiginleikum lyfs kemur sem sérstakt skjal í lyfjapakkingunni)