

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Holoclar ekwivalenti għal 79,000 - 316,000 ċellula/cm² ta' tessut ħaj

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Holoclar jikkonsisti minn folja tonda trasparenti ta' 300,000 sa 1,200,000 ċellula awtologa u vijabbli tal-epitelju tal-kornea umana (79,000 - 316,000 ċellula/cm²), inkluż medja ta' 3.5% (0.4 sa 16%) ċelluli staminali limbali, u ċelluli derivati minn ċelluli staminali li jampifikaw temporanjament u differenzjati b' mod terminali, imwaħħla fuq saff fibrin ta' sapport ta' dijametru ta' 2.2 ċm u miżmuma fis-sustanza tat-trasport.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ekwivalenti għal tessut ħaj.

Folja tonda u trasparenti.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pazjenti adulti b' nuqqas moderat sa sever ta' ċelluli staminali limbali (definit mill-preżenza ta' neovaskularizzazzjoni superfiċjali tal-kornea f' mill-inqas żewġ kwadranti tal-kornea, b' involviment tal-kornea ċentrali, u b' akutezza viżiva indebolita b' mod sever), unilaterali jew bilaterali, minhabba ħruq okulari fiżiku jew kimiku. Huwa meħtieġ mill-inqas 1 - 2mm² ta' limbus bla ħsara għall-bijopsija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa maħsub għall-użu awtologu biss.

Holoclar għandu jingħata minn kirurgu kkwalfikat u mħarreg kif jixraq u huwa ristrett għall-użu fi sptar biss.

Pożoloġija

L-ammont ta' ċelluli li għandhom jingħataw jiddependi mid-daqs (superfiċje f' ċm²) tas-superfiċje tal-kornea.

Kull preparazzjoni ta' Holoclar fiha doża ta' kura individwali b' numru suffiċjenti ta' ċelluli biex jgħatti s-superfiċje tal-kornea kollha. Id-doża rakkomandata ta' Holoclar hija ta' 79,000 - 316,000 ċellula/ċm², li jikkorrispondu għal ċm² wiehed ta' prodott/ċm² wiehed ta' difett. Kull preparazzjoni ta' Holoclar hija maħsuba bħala kura waħda. Il-kura tista' tiġi ripetuta jekk indikat mit-tabib li qed jikkura.

L-għoti għandu jiġi segwit minn programm ta' kura xierqa b'antibijotiku u anti-infjammatorju, kif rakkomandat mit-tabib (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali Anzjani

Dejta dwar l-użu ta' Holoclar f'popolazzjonijiet ta' pazjenti anzjani hija limitata. Ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Indeboliment epatiku u renali

Mhux disponibbli dejta dwar l-użu ta' Holoclar f'pazjenti b'indeboliment epatiku u renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Holoclar fi tfal u adolexxenti b'età minn 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli bħalissa hi deskritta fis-sezzjoni 4.8 u 5.1, imma ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata Għall-impjant.

Detalji tekniċi shaħ dwar il-proċeduri assoċjati mal-użu ta' Holoclar huma pprovduti fil-ktejjeb edukattiv.

Bijopsija

Għall-manifattura ta' Holoclar, hija meħtieġa bijopsija ta' 1 - 2 mm² ta' limbus bla ħsara. Il-bijopsija ssir b'anestesija topika. L-għajn hija soġġetta għall-ħasil tas-superfiċje okulari b'soluzzjoni ta' melħ sterili b'bilanċjat għall-irrigazzjoni tal-għajn segwit minn qluġħ tal-konguntiva minn mal-limbus biex jiġi espost is-sit mnejn għandu jingabar il-kampjun tal-kornea. Issir inċiżjoni ta' 2 x 2 mm biex tittiehed il-bijopsija. Il-bijopsija titqiegħed fit-*test tube* sterili fornuta li fih sustanza tat-trasport. Il-bijopsija għandha tiġi riċevuta mill-manifattur fi żmien 24 siegħa wara li tittiehed.

Kura wara l-bijopsija

Wara l-bijopsija, għandu jingħata kors xieraq ta' profilassi permezz ta' kura b'antibijotiku.

F'xi każijiet jista' jkun possibbli li s-sors ta' ċelluli staminali limbali tal-pazjent ma jkunx espandibbli jew li l-kriterji tar-rilaxx ma jintlahqux, minhabba l-kwalità fqira tal-bijopsija, karatteristiċi tal-pazjent, jew falliment tal-manifattura. Għalhekk, jista' jagħti l-każ li Holoclar ma jkunx jista' jingħata. Il-kirurgu se jiġi nfurmat kmieni kemm jista' jkun waqt il-proċess u għalhekk għandu jagħzel kura alternattiva għall-pazjent.

Tqeghid tal-Impjant

Holoclar huwa mahsub biss għall-użu fir-rigenerazzjoni awtologa ta' ċelluli limbali staminali f'konformità mal-indikazzjoni terapewtika approvata u għandu jinghata taht kondizzjonijiet asettiċi flimkien ma' peritomija limbali, taħfir taht il-konguntiva u qtugħ tat-tessut fibrovaskulari tal-kornea bhala preparazzjoni tas-sit tad-difett. Wara, l-impjant jitqiegħed taht il-konguntiva mhaffra. L-impjant żejjed jiġi mirqum u t-tarf mgħotti bil-konguntiva bl-applikazzjoni ta' 2 punti jew 3 ta' vicryl jew ħarir 8/0 sabiex jiġi ffurmat sigill fiżiku tal-leżjoni u biex l-impjant jitwahħhal fis-sod. Il-kpiepel tal-ghajn għandhom jinżammu magħluqa fuq l-impjant bi strixxa steri-strip. Holoclar għeneralment jiġi impjantat taht anestesija topika retrobulbari jew parabolbari. Jistgħu jiġu segwiti proċeduri anestesjoloġiċi oħra fid-diskrezzjoni tal-kirurgu.

Kura wara l-operazzjoni

Wara t-tqeghid tal-impjant, għandu jinghata kors xieraq ta' kura b'anti-infjammatorju topiku u sistemiku u antibijotiku profilattiku.

Huwa rakkomandat il-kors li ġej: Pilloli doxycycline 100 mg darbtejn kuljum (jew amoxicillin 500 mg darbtejn kuljum) u prednisone mill-ħalq b'doża ta' kuljum ta' 0.5 mg/kg (sa doża massima ta' 25 mg) kuljum għandhom jinghataw mill-gurnata tal-kirurgija għal ġimagħtejn. Wara ġimagħtejn l-ghoti ta' antibijotiku sistemiku għandu jitwaqqaf u d-doża ta' kuljum ta' prednisone għandha titnaqqas bil-mod għal 0.25 mg/kg (massimu ta' 12.5 mg) kuljum għall-ġimgħa wahda, 0.125 mg/kg (massimu ta' 5.0 mg) kuljum għall-ġimgħa ta' wara u wara titwaqqaf.

Ġimagħtejn wara l-kirurgija, għandha tinbeda kura ta' kortikosteroid topiku bi qtar għall-ghajnejn ta' dexamethasone 0.1% bla preservattivi, qatra wahda tliet darbtejn kuljum għal ġimagħtejn, imbagħad imnaqqsa għal qatra wahda darbtejn kuljum għal ġimgħa u qatra wahda darba kuljum għal ġimgħa oħra. Il-kortikosteroid topiku jista' jibqa' jinghata f'każ ta' infjammazzjoni okulari persistenti.

It-tqeghid tal-impjant għandu jiġi segwit minn skeda ta' monitoraġġ xieraq.

Għal tagħrif dwar il-preparazzjoni u l-immanigġjar ta' Holoclar, jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għal serum tal-bovini u ċelluli 3T3-J2 tal-ġrieden.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Holoclar huwa prodott awtologu u taht l-ebda ċirkustanza m'għandu jinghata lil xi hadd iehor hlief lill-pazjent donatur.

Holoclar fih ċelluli fibroblasti 3T3 tal-ġrieden irradijati b'mod letali u jista' jkun fih traċċi tas-serum tal-feti tal-bovini. Pazjenti b'sensittività magħrufa għall-ġrieden jew għas-serum tal-feti tal-bovini m'għandhomx jiġu kkurati (ara sezzjoni 4.3).

Holoclar jista' jkun fih materjal bijoloġiku potenzjalment infettat. Għalkemm ir-riskju huwa meqjus bhala baxx u kkontrollat waqt il-manifattura.

Prekawzjonijiet għall-użu

Pozizzjoni hażina taż-żewġ kpiepel tal-ghajnejn, ċikatriċi fil-konguntiva b'fornix imqassar, anestesija tal-kornea u/jew anestesija tal-konguntiva jew ipoesteżija severa, pterigium u ghajn xotta hafna huma fatturi potenzjali ta' kumplikazzjoni. Meta possibbli, problemi oħra fl-ghajnejn għandhom jiġu kkoreġuti qabel jitqiegħed l-impjant Holoclar.

Pazjenti b'infjammazzjoni jew infezzjonijiet okulari akuti għandhom jiġu deferiti sakemm jiġi dokumentat irkupru peress li infjammazzjoni tista' tikkomprometti s-suċċess tal-kura.

Il-proċedura tal-ġhoti ta' Holoclar tinkludi l-użu ta' antibijotiċi u kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2). Għal tagħrif rilevanti dwar is-sigurtà, it-tobba għandhom jikkonsultaw l-SmPC ta' dawn il-prodotti medicinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Qtar għall-ġhajnejn li fihom benzalkonium chloride, u/jew preservattivi oħra, għandhom jiġu evitati. Benzalkonium chloride (kif ukoll sustanzi ta' quaternary ammonium oħra) huwa ċitotossiku u qtar għall-ġhajnejn li fihom dan il-preservattiv jistgħu jagħmlu ħsara lill-epitelju tal-kornea li għadu kif ġie rigenerat. Sustanzi ċitotossiċi oħra għandhom jiġu evitati.

Ma kinux irrappurtati interazzjonijiet bejn Holoclar u l-kura ta' wara l-bijopsija/wara l-operazzjoni issuggeriti f'sezzjoni 4.2.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Holoclar f'nisa tqal.

Mhux disponibbli studji f'annimali rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bhala prekawzjoni, minhabba l-htieġa ta' kura farmakoloġika wara l-operazzjoni, hu preferribli li ma jintużax Holoclar waqt it-tqala.

Treddigh

Bhala prekawzjoni, Holoclar mhux rakkomandat biex jiġi impjantat waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemmx dejta klinika disponibbli dwar l-effetti ta' Holoclar fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

In-natura kirurġika tal-proċedura meħtieġa biex jitqiegħed l-impjant ta' Holoclar għandha effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għalhekk, wara kura b'Holoclar, is-sewqan u l-użu ta' magni għandu jiġi limitat u l-pazjenti għandhom isegwu l-parir tat-tabib li qed jikkurahom.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji huma perforazzjoni tal-kornea u keratite ulċerattiva, li jstgħu jsehhu fi żmien 3 xhur mill-impjantazzjoni ta' Holoclar u huma relatati mal-instabbiltà tal-epitelju tal-kornea, u sinkope vażovagali li ssehh fl-ewwel jum wara l-kirurġija minhabba uġiġh fl-ġhajnejn. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma disturbi fl-ġhajnejn. L-aktar reazzjoni frekwenti relatata mal-proċedura kirurġika kienet emorraġija fil-konguntiva (5%) osservata l-aktar matul l-ewwel ġurnata wara l-kirurġija u hemm tendenza li tkun hafifa fl-intensità u tisparixxi wara ftit granet mingħajr kura.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi rappurtati f'pazjenti li sarilhom impjant ta' Holoclar huma pprovduti fit-tabella.

Il-kategoriji li ġejjin huma wżati biex jikklassifikaw ir-reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza tal-okkorrenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-kornea	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sinkope vażovagali	Mhux komuni
Disturbi fl-ghajnejn	Blefarite	Komuni ħafna
	Emorragija fil-konguntiva, emorragija fl-ghajjn, difett fl-epitelju tal-kornea, uġigh fl-ghajjn, glawkoma/zieda fil-pessjoni ta' ġewwa l-ghajjn, keratite ulċerattiva	Komuni
	Adeżjoni tal-konguntiva, iperimija tal-konguntiva, edima tal-kornea, perforazzjoni tal-kornea, irritazzjoni fl-ghajjn, fotofobija	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Emorragija taħt il-ġilda	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Metaplasja tal-impjant	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Tiċrit tal-punti	Mhux komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Blefarite (10.5%), u difett fl-epitelju tal-kornea (3.5%) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi individwali komuni mhux relatati mal-proċedura kirurġika. Glawkoma (3.5%) kienet l-aktar reazzjoni avversa frekwenti kkunsidrata bħala relatata ma' kura b'kortikosteroidi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Rapportji ta' glawkoma kienu jinkludu reazzjonijiet avversi ta' pressjoni fl-ghajjn.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' Holoclar fi tfal b'età sa 7 snin u hemm biss informazzjoni limitata f'pazjenti b'età ta' 8 - 17-il sena. Fil-pazjenti pedjatriki inkluzi fl-istudji HLSTM01 (età ta' 13, 14 u 16-il sena) u HLSTM02 (età ta' 8 u 14-il sena) il-profil tar-reazzjonijiet avversi ma kienx differenti mill-popolazzjoni adulta.

Anzjani

Hemm biss informazzjoni limitata f'pazjenti anzjani (n=12, età ta' >65 sena) u anzjani ħafna (n = 2, età ta' 75-84 sena).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi, oftalmoloġiċi ohra, Kodiċi ATC: S01XA19

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' Holoclar huwa s-sostituzzjoni tal-epitelju tal-kornea u taċ-ċelluli staminali limbali mitlufa f'pazjenti li l-limbus tagħhom ikun inqered minn hruq okulari. Matul il-proċess ta' tiswija tal-kornea, iċ-ċelluli staminali mogħtija huma maħsuba biex parzjalment jimmultiplikaw, jiddifferenzjaw u jemigraw biex jirriġeneraw l-epitelju tal-kornea, kif ukoll biex iżommu riserva ta' ċelluli staminali li jistgħu kontinwament jirriġeneraw l-epitelju tal-kornea.

Ma twettqux studji farmakodinamiċi konvenzjonali għal Holoclar

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja tal-prodott mediċinali kienet evalwata fi studju ta' koorti retrospettiv, b'aktar minn ċentru wiehed, serje ta' każijiet u mhux ikkontrollat f'106 pazjenti (studju HLSTM01) taż-żewġ sessi, ikkurati għall-preżenza ta' nuqqas moderat sa sever ta' ċelluli staminali limbali (LSCD - *limbal stem cell deficiency*). LSCD moderat sa sever kien definit skont invażjoni ta' mill-inqas żewġ kwadranti tas-superfiċje tal-kornea minn neokanali superfiċjali. Total ta' 104 pazjenti, ta' età bejn 13 u 79 sena (medja 46.8 snin) kienu inkluzi fl-analiżi primarja tal-effikaċja. Fil-hin tal-ghoti tal-prodott, il-medja tat-tul tal-kondizzjoni sa minn meta saret il-hsara kienet 18-il sena (medjan 10 snin), 99% tal-pazjenti kellhom opaċità tal-kornea u 90% minnhom kellhom indeboliment sever in visus (1/10th jew inqas fiċ-ċart ta' Snellen). Is-suċċess tal-proċedura kien evalwat ibbażat fuq il-preżenza ta' epitelju tal-kornea stabbli (jiġifieri nuqqas ta' difetti fl-epitelju) mingħajr rikorrenza sinifikanti ta' neovaskularizzazzjoni (mhux aktar minn kwadrant wiehed mingħajr l-involviment ċentrali tal-korneja) fit-12-il xahar wara l-intervent. Kienu rrappurtati total ta' 75 (72.1%) kura b'riżultat ta' suċċess. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati f'analiżi tas-sensittività fejn neovaskularizzazzjoni superfiċjali kienet evalwata minn assessur indipendenti minn ritratti blinded tal-ghajnejn tal-pazjenti mehuda qabel u wara t-tqeghid tal-impjant ta' Holoclar.

Parametri klinikament rilevanti addizzjonali ġew evalwati bħala valutazzjonijiet sekondarji tal-effikaċja.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'sintomi (uġiġh, hruq jew fotofobija) naqas b'mod sinifikanti minn qabel il-kirurġija (40 pazjent b'mill-inqas sintomu wiehed; 38.5%) sa sena wara l-proċedura (12-il pazjent; 11.5%).

Wiehed u hamsin pazjent (49.0%) kellhom titjib fl-akutezza viżiva ta' almenu linja shiħa waħda fuq iċ-ċart ta' Snellen (jew kategorija waħda għall-każijiet b'indeboliment sever). Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib fl-akutezza viżiva kien ogħla fost dawk mingħajr ċikatriċi tal-istroma tal-kornea (15/18-il pazjent, 83.3%) milli f'dawk b'ċikatriċi (36/81 pazjent, 44.4%). Meta valuri kategoriċi għall-akutezza viżiva ġew konvertiti fil-Logaritmu tal-Angolu Minimu ta' Riżoluzzjoni (LogMAR - *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*), 47% tal-każijiet (40 minn 85 b'valuri mhux nieqsa) esperjenzaw titjib ugwali għal jew akbar minn 3 ekwivalenti ta' linja ta' Snellen.

Sebgha u hamsin pazjent għamlu keratoplastija wara l-użu tal-prodott b'rata ta' suċċess ta' 42.1% (N=24) sena waħda wara t-trapjant tal-kornea (jiġifieri b'epitelju tal-kornea stabbli mingħajr rikorrenza sinifikanti ta' neovaskularizzazzjoni).

Anzjani

L-istudju HLSTM01 irreġistra total ta' seba' pazjenti (6.7% tal-popolazzjoni tal-istudju) b'età fil-linja bazi ta' 65 sena jew aktar, u seba' pazjenti oħra (24.1%) kienu inklużi f'HLSTM02. Għalkemm limitati fir-rigward tal-ghadd ta' individwi, dejta miż-żewġ studji wriet rata ta' suċċess ta' madwar 70% tal-kazijiet ikkurati fil-popolazzjoni anzjana. Dan il-livell ta' effikaċja huwa simili għal dak osservat fil-pazjenti globali ikkurati.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Holoclar f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' defiċjenza ta' ċelluli staminali limbali kkawżata minn ħruq okulari (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taht dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u ser taggorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-prodott huwa impjantat lokalment.

In-natura u l-użu kliniku maħsub ta' Holoclar huma tali li studji farmakokinetiċi konvenzjonali fuq l-assorbiment, bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni mhumiex applikabbli. Analizi immunoistokimika tal-kornea meħuda minn keratoplastija tal-pazjenti wara kura b'Holoclar uriet li ċ-ċelluli staminali trapjantati jistabbilixxu saff normali ta' epitelju stratifikat tal-kornea, li ma jemigrax u ma jinvađix strutturi bażiċi tal-ġhajn.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar is-sigurtà kien limitat għal ittestjar *in vitro* dwar ir-riskju ta' kanċer ta' kulturi ta' ċelluli awtologi tal-bniedem. Dawn it-testijiet inkludew karjotip taċ-ċellula, tkabbir taċ-ċelluli f'agar artab u proliferazzjoni dipendenti mill-fattur tat-tkabbir. Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza ta' tkabbir indipendenti mill-ankraġ li huwa indikattiv ta' potenzjal tumorigeniku.

Is-sigurtà ta' Holoclar intweriet fir-riżultati miksuba miż-żewġ studji kliniċi retrospettivi.

Studji konvenzjonali mhux kliniċi dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp mhumiex ikkunsidrati rilevanti, minhabba n-natura u l-użu kliniku maħsub tal-prodott awtologu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sustanza tat-trasport (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplimentat b'L-glutamine)
Appoġġ ta' fibrin.

6.2 Inkompatibiltajiet

Ma twettqux studji formali ta' kompatibiltà b'Holoclar għalhekk dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża ma' prodotti mediċinali oħrajn matul il-perjodu ta' wara l-kirurġija qabel l-integrità tal-epitelju tal-kornea tkun restawrata kompletament. Eċċezzjonijiet jinkludu antibijotiċi mhux topiċi għall-profilassi u kortikosteroidi matul il-perijodu immedjat ta' wara l-operazzjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

36 siegħa.

Holoclar għandu jiġi applikat mhux aktar tard minn 15-il minuta wara li jinfetħ il-kontenitur primarju.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen f' temperatura bejn 15°C - 25°C

Tagħmlux fil-frigġ jew fil-friza

Tirradjax (eżempju raġġi X)

Tisterilizzax

Żomm il-kontenitur primarju tal-azzar magħluq sewwa sabiex tilqa' minn kontaminazzjoni mill-batterja, moffa u virusis.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Holoclar huwa fornut b'ħala doża ta' kura individwali f' kontenitur b'tapp bil-kamin. Kull kontenitur fih 3.8 cm² ta' epitelju awtologu tal-kornea umana imwaħħla fuq appoġġ ta' fibrin u mgħottija b'sustanza tat-trasport.

Il-kontenitur jitpoġġa f' kontenitur sekondarju tal-plastik li mbaġħad jitqiegħed f' borża tal-plastik sterili ssiġillata. Il-borża ssiġillata titpoġġa f' kaxxa insulata b' mod termiku mhux sterili għat-trasport tal-organi b' apparat għall-monitoraġġ tat-temperatura. Fl-aħħarnett, il-kaxxa insulata b' mod termiku titpoġġa f' borża li tingħalaq b' zipp għat-trasport.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Holoclar huwa maħsub għall-użu awtologu biss. Qabel ma jiġi impjantat l-isem tal-pazjent għandu jiġi ċċekkjat b' attenzjoni mal-identifikazzjoni tal-pazjent/donatur fuq id-dokumentazzjoni tal-kunsinna u fuq il-kontenitur tal-prodott.

Kwalunkwe taħwid, taqlib ta' taht fuq jew stress mekkaniku iehor tal-kontenitur ta' Holoclar għandu jiġi evitat.

Ara l-materjal edukattiv għal aktar informazzjoni.

Holoclar m'għandux jiġi sterilizzat. Il-kontenitur u l-għeluq għandhom jiġu spezzjonati b' mod viziv b' attenzjoni għal kwalunkwe derogazzjoni. Jekk il-kontenitur primarju ta' Holoclar ikollu ħsara, id-dehra viżiva tal-prodott tkun affettwata, jiġi identifikat frak viżibbli, il-prodott m'għandux jintuża u għandu jintbagħat lura għand il-manifattur. Jekk it-temperatura mmonitorjata fil-kaxxa insulata tiddevja mill-kondizzjonijiet ta' ħażna, ikkuntattja lill-manifattur.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintbagħat lura għand il-manifattur.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici SPA,

Via Palermo 26/A,

43122, Parma,

L-Italja

Telefon: +3905212791

Telefax: +390521 774468

E-Mail: info@chiesigroup.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/987/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17/02/2015

Data tal-ahhar tiġdid: 11/12/2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Holostem Terapie Avanzate S.R.L.

Via Glauco Gottardi, 100, Modena, 41100, L-Italja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Holostem Terapie Avanzate S.R.L.

Via Glauco Gottardi, 100, Modena, 41100, L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Huma meħtieġa l-mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji li ġejjin għall-użu sikur u effettiv tal-prodott:

Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa biex jipprovdi taħriġ dwar l-użu xieraq tal-prodott u biex jimminimizza r-riskji, li jindirizza l-elementi ewlenin ta':

- Għażla tal-pazjent

- Traċċabilità tal-pazjenti u l-użu ta' identifikaturi
- Bijopsija, impjant u kura ta' segwitu
- Użu kontraindikati ta' qtar għall-ghajnejn li fih benzalkonium chloride
- Riskju ta' glawkoma u blefarite
- Thegħiġ ta' reġistrazzjoni fir-reġistru
- Rappurtar ta' effetti sekondarji suspettati

Il-materjal edukattiv għandu jinkludi wkoll kemm Manwal Edukattiv kif ukoll programm ta' taħriġ li se jinkorpora l-verifika tal-komprensjoni mit-tobba tat-taħriġ ipprovdut.

Materjal edukattiv għall-pazjenti u/jew dawk li jieħdu hsiebhom biex jindirizza l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Użu kontraindikati ta' qtar għall-ghajnejn li fih benzalkonium chloride
- Effetti sekondarji ta' kura wara t-trapjant b'antibijotiċi u kortikosteroidi
- Jgħarraf lill-pazjenti dwar ir-reġistru
- Rappurtar ta' effetti sekondarji suspettati

E. OBBLIGU SPECIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju multinazzjonali, multiċentriku, prospettiv, open-label, mhux ikkontrollat ta' intervent (HLSTM03) biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' trapjant ta' ċelluli staminali limbali awtologi kkultivati għar-restawr tal-epitelju tal-kornea f'pazjenti b'defiċjenza ta' ċelluli staminali limbali kkawżata minn hruq okulari	CSR Finali Diċembru 2020

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

BORŻA LI TINGHALAQ B'ŽIPP

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Holoclar ekwivalent għal 79,000 - 316,000 ċellula/ċm² ta' tessut ħaj.

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Din il-medicina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

Holoclar jikkonsisti minn folja tonda trasparenti ta' 300,000 sa 1,200,000 ċellula awtologa u vijabbli tal-epitelju tal-kornea umana (79,000 - 316,000 ċellula/ċm²), inkluż medja ta' 3.5% (0.4 sa 16%) ċelluli staminali limbali, u ċelluli derivati minn ċelluli staminali li jimplifikaw temporanjament u differenzjati b'mod terminali, imwahnha fuq saff fibrin ta' sapport ta' dijametru ta' 2.2 ċm u miżmuma fis-sustanza tat-trasport.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanza tat-trasport (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplimentat b'L-glutamine).
Appoġġ ta' fibrin.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ekwivalenti għal tessut ħaj.

Kull kontenitur fih 3.8 ċm² ta' epitelju awtologu tal-kornea umana imwahnha ma' appoġġ ta' fibrin u mgħaddas f'sustanza tat-trasport.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Għall-impjant.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Materjal bijoloġiku potenzjalment infettat.

Immaniġġja b'attenzjoni, evita' li jiġi mhawwad, li jinqaleb ta' taht fuq u kwalunkwe stress mekkaniku ieħor.

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS: Jum / Xahar / Sena
Fil-hin: Siegħa / Minuta (CET)

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura bejn 15°C - 25°C
Żomm il-kontenitur primarju tal-azzar magħluq sewwa sabiex tilqa' minn kontaminazzjoni mill-batterja, moffa u virusis.
Tagħmlux fil-friza
Tisterilizzax
Tirradjax (eżempju raġgi X)
Kull lott huwa konsenjat f' kaxxa insulata termikament b' temperatura ikkontrollata għat-trapjant tal-organu.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintbagħat lura għand il-manifattur.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A 43122 Parma, L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/987/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

LOTT:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<Mhux applikabbli.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

<Mhux applikabbli.>

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

BORŻA TAL-PLASTIK (TERZJARJA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Holoclar ekwivalent għal 79,000 - 316,000 ċellula/ċm² ta' tessut ħaj.

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Din il-medicina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

Holoclar jikkonsisti minn folja tonda trasparenti ta' 300,000 sa 1,200,000 ċellula awtologa u vijabbli tal-epitelju tal-kornea umana (79,000 - 316,000 ċellula/ċm²), inkluż medja ta' 3.5% (0.4 sa 16%) ċelluli staminali limbali, u ċelluli derivati minn ċelluli staminali li jimplifikaw temporanjament u differenzjati b'mod terminali, imwahnha fuq saff fibrin ta' sapport ta' dijametru ta' 2.2 ċm u miżmuma fis-sustanza tat-trasport.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanza tat-trasport (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplimentat b'L-glutamine)
Appoġġ ta' fibrin.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Ekwivalenti għal tessut ħaj.

Kull kontenitur fih 3.8 ċm² ta' epitelju awtologu tal-kornea umana imwahnha ma' appoġġ ta' fibrin u mgħaddas f'sustanza tat-trasport.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Għall-impjant.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Materjal bijoloġiku potenzjalment infettat.

Immaniġġja b'attenzjoni, evita' li jiġi mhawwad, li jinqaleb ta' taht fuq u kwalunkwe stress mekkaniku ieħor.

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS: Jum / Xahar / Sena
Fil-hin: Siegħa / Minuta (CET)

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura bejn 15°C - 25 °C
Żomm il-kontenitur primarju tal-azzar magħluq sewwa sabiex tilqa' minn kontaminazzjoni mill-batterja, moffa u virusis.
Tagħmlux fil-friza
Tisterilizzax
Tirradjax (eż. raġgi X)
Kull lott huwa konsenjat f' kaxxa insulata termikament b' temperatura ikkontrollata għat-trapjant tal-organu.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintbagħat lura għand il-manifattur.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A 43122 Parma, L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/987/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott
Isem u Kunjom il-Pazjent:
Data tat-Twelid tal-Pazjent:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<Mhux applikabbli.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

<Mhux applikabbli.>

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KONTENITUR B'GHATU BIL-KAMIN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Holoclar

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

DATA:

SIEGHA: (Żona ta' hin)

4. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

LOTT N. :

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

M.A.H: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Holoclar ekwivalenti għal 79,000 - 316,000 ċellula/ċm² ta' tessut haj.

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lill-kirurgu tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lill-kirurgu tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

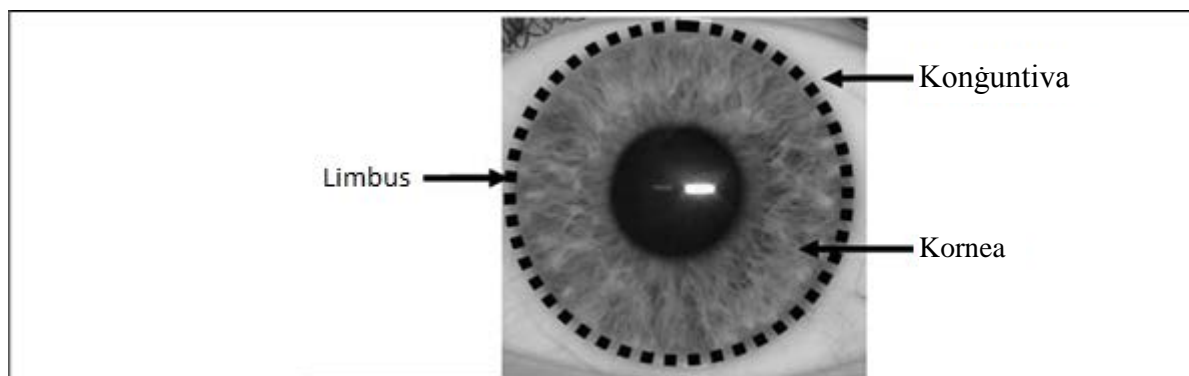
1. X'inhu Holoclar u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Holoclar
3. Kif jingħata Holoclar
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Holoclar
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Holoclar u għalxiex jintuza

Holoclar huwa mediċina uzata għas-sostituzzjoni ta' ċelluli tal-kornea (is-saff ċar li jgħatti l-habba kkulurita fil-parti ta' quddiem tal-għajjn) bil-hsara inkluż ċelluli limbali li normalment jgħinu biex iżommu għajnejk f'saħħithom.

Holoclar jikkonsisti minn saff ta' ċelluli tiegħek stess li tkabbru (tkatru *ex vivo*) minn kampjun ta' ċelluli limbali mehuda mill-għajjn tiegħek waqt proċedura kirurġika żgħira msejja bijopsija. Kull preparazzjoni ta' Holoclar hija magħmula individwalment u hija għall-kura ta' darba biss, għalkemm il-kura tista' tiġi ripetuta. Iċ-ċelluli wżati biex jagħmlu Holoclar huma magħrufa bhala ċelluli limbali awtologi:

- **Awtologi** jfisser li huma ċelluli tiegħek stess.
- Il-**limbus** huwa parti mill-għajjn. Huwa x-xifer li jiċċirkonda ċ-ċentru kkulurit (habba) ta' għajnek. L-istampa turi fejn huwa il-limbus f'għajnek.
- Il-limbus fih **ċelluli limbali** li normalment jgħinu biex iżommu għajnejk f'saħħithom u xi whud minn dawn huma **ċelluli staminali** li jistgħu jagħmlu ċelluli ġodda. Dawn iċ-ċelluli ġodda jistgħu jissostitwixxu iċ-ċelluli li għandhom il-hsara f'għajnek.



Holoclar jiġi impjantat biex isewwi s-superfiċje bil-ħsara tal-ghajn fl-adulti. Meta l-ghajn ikollha ħafna ħsara kkawżata minn ħruq fiżiku jew kimiku, jista' jkun hemm ħafna ċikatriċi u l-limbus jista' jkollu l-ħsara. Ħsara lill-limbus twaqqaf il-fejqaq normali, u dan ifisser li l-ħsara f'ghajnek qatt ma tfieq sew.

Billi tiehu xi ċelluli limbali f'saħħithom, saff ġdid ta' tessut f'saħħtu jitkabbar fil-laboratorju fuq saff ta' appoġġ ta' fibrin, li huwa qafas ta' proteini. Imbagħad dan is-saff ta' tessut jiġi impjantat minn kirurgu fil-kornea bil-ħsara biex jgħin lill-ghajnek tfieq b'mod normali.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tingħata Holoclar

M'ghandekx tingħata Holoclar:

- jekk inti allergiku għal xi sustanza ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6) jew għal serum tal-bovini u ċelluli tal-grieden.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lill-kirurgu tiegħek qabel ma tingħata Holoclar.

Holoclar huwa ppreparat individwalment miċ-ċelluli tiegħek stess biex jaqbel miegħek, u m'għandux jintuza għall-ebda persuna oħra hlief għalik.

Jekk għandek infezzjoni akuta fl-ghajn jew għajnejk minfuħa u ħomor (infjammati), il-kura tiegħek għandha tiġi ttardjata sakemm tirkupra.

Meta jsir Holoclar, jintużaw żewġ ingredjenti mill-annimali. Wieħed huwa serum tal-feti tal-bovini li ġej mill-baqar u jintuza biex jgħin ikabbar iċ-ċelluli tiegħek. L-ingredjent l-iehor huwa tip speċjali ta' ċellula inattivata tal-ġurdien li tintuza biex jitkabbru iċ-ċelluli limbali tiegħek. Jekk inti allergiku għal xi wieħed minn dawn l-ingredjenti, mhux se tkun tista' tingħata din il-medicina (ara fuq taħt 'M'ghandekx tingħata Holoclar').

Jekk ikollok xi waħda minn dawn il-problemi b'ghajnejk, dawn għandhom jiġu kkurati qabel ma tintuza din il-medicina:

- Kpiepel tal-ghajnejn mhux l-istess
- Ċikatriċi tal-konguntiva (is-saff protettiv fuq l-abjad ta' ghajnejk) bi ħsara fejn tehel mal-parti ta' ġewwa tal-kpiepel tal-ghajn (tqassir tal-fornix)
- Ghajnejk ma tkunx tista' thoss uġiġh (anestesija tal-kornea jew tal-konguntiva jew ipoesteżija)
- Tkabbir tal-konguntiva fuq il-kornea (pterygium)
- Ghajn tinħass xotta ħafna.

Kazijiet oħra meta ma jkunx jista' jintuza Holoclar

Anke jekk il-kirurgu diġà ħa kampjun zġħir ta' ċelluli limbali (bijopsija) meħtieġ biex tiġi manifatturata l-medicina, huwa possibbli li ma tkunx tista' tiġi kkurat b'Holoclar. Iseħħ dan jekk il-bijopsija ma tkunx tajba biżżejjed biex tagħmel Holoclar, iċ-ċelluli ma jkunux jistgħu jiġu mkabbra

fil-laboratorju jew iċ-ċelluli mkabbra ma jissodisfawx il-htigijiet kollha ta' kwalità. Il-kirurgu tiegħek se jinfurmak dwar dan.

Tfal u adolexxenti

S'issa ġew ikkurati biss numru żgħir ħafna ta' tfal, għalhekk mhux magħruf jekk il-medicina hix sikura għall-użu fit-tfal jew kemm tista' tkun effettiva.

Problemi fil-kliewi u l-fwied

Jekk jogħġbok tkellem mal-kirurgu tiegħek qabel il-bidu tal-kura jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi.

Mediċini oħra u Holoclar

Xi qtar għall-ġhajnejn fihom preservattiv imsejjah 'benzalkonium chloride'. Dan l-ingredjent jista' jagħmel ħsara liċ-ċelluli li minnhom huwa magħmul Holoclar. Tuzax qtar għall-ġhajnejn li fihom benzalkonium chloride u/jew preservattivi oħra. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew jekk qed tredda', kura b'din il-medicina għandha tiġi ttardjata.

Sewqan u thaddim ta' magni

Holoclar jinghata permezz ta' kirurġija f' għajnek u dan se jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Għalhekk, m'għandekx issuq jew thaddem magni wara li Holoclar jitpoġġa f' għajnek qabel ma l-kirurgu tiegħek jgħidlek li huwa sikur biex tagħmel dan. Segwi l-parir tagħhom b'attenzjoni.

3. Kif jinghata Holoclar

Holoclar jista' jiġi preskritt u jinghata biss minn kirurgu tal-ġhajnejn fi sptar. Kura b'Holoclar hija proċedura ta' żewġ fażijiet.

Vista 1: Tehid tal-bijopsija

Fl-ewwel vista, il-kirurgu se jiehu bijopsija, li tfisser tneħħija ta' ammont żgħir ħafna ta' tessut li jkun fih ċelluli limbali (minn għajnek). Qabel il-bijopsija il-kirurgu se jagħtik qtar għall-ġhajnejn biex iraqquadlek għajnek u kirurġikament jiehu l-bijopsija. Din il-bijopsija mbagħad tintuża biex isir

Holoclar. Wara li tittiehed il-bijopsija, il-kirurgu tieghek se jippreskrivi kors ta' antibijotiċi għalik biex jitnaqqas iċ-ċans ta' infezzjoni.

Biex jiġi magħmul Holoclar jiehu diversi ġimghat.

Vista 2: Tqeghid tal-impjant Holoclar

Fit-tieni vista l-kirurgu se:

- Jraqqadlek għajnek
- Inehhi s-superfiċje li għandha ċikatriċi tal-kornea
- Jibdilha ma' Holoclar

Fil-jum tal-kirurgija, il-kirurgu se jraqqadlek għajnek u mbagħad se jwahaal it-tarf tal-kornea l-għdida tieghek bil-punti biex jiżgura li Holoclar jibqa' fil-post. Il-kappell t'għajnek se jiġi magħluq bi stikk għal tlett ijiem u għajnek se tkun infaxxata għal 10 sa 15-il ġurnata wara t-tqeghid tal-impjant.

Wara l-kirurgija, se tiġi preskritt kors ta' mediċini biex jiġi żgurat fejqan komplut: antibijotiċi biex inaqqsu iċ-ċans ta' infezzjoni u steroidi biex inaqqsu in-nefha u l-irritazzjoni. Huwa importanti **hafna** li tiehu l-mediċini kollha preskritti mill-kirurgu tieghek, inkella Holoclar jista' ma jahdimx.

Għal aktar informazzjoni dwar dawn il-mediċini jekk jogħġbok aqra l-fuljett ta' tagħrif tal-mediċini individwali li tingħata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-kura b'Holoclar staqsi lill-kirurgu tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji jaffettwaw l-għajn, u wħud minnhom huma kkawzati mill-kirurgija. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma hfief u jgħaddu fil-ġimghat wara l-kirurgija.

L-aktar effetti sekondarji serji huma problema fil-kornea (thaffir) u perforazzjoni tal-kornea, li jistgħu jsehhu fi żmien 3 xhur mill-impjantazzjoni ta' Holoclar. F'każ bħal dan, jekk jogħġbok ikkuntattja lill-kirurgu tieghek.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Infjammazzjoni tal-kpiepel tal-għajnejn (blefarite)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Fsada madwar is-sit tal-operazzjoni fejn iddahhal Holoclar
- Problemi bil-kornea (thaffir)
- Żieda fil-pessjoni fl-għajn (glawkoma)
- Ugigh fl-għajn
- Infjammazzjoni tal-kornea

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- Disturbi fl-għajnejn - kappell tal-għajn iwahaal, għajnejn homor, nefha fl-għajn, perforazzjoni tal-kornea u irritazzjoni fl-għajn
- Sensittività għad-dawl
- Tkabbir żejjed madwar l-impjant (metoplasja)
- Infezzjoni tal-kornea
- Punti jinqatgħu
- Hass hazin
- Fsada mill-gilda tal-kappell tal-għajn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lill-kirurgu tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif jinħażen Holoclar

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C jew inqas minn 15°C.

Taghmlux fil-frigġ jew friża.

Żomm Holoclar fil-kontenitur tal-azzar fil-borża tal-plastik sal-kirurgija. Dan biex jiġi protett minn kontaminazzjoni mill-batterja.

Holoclar m'għandux jiġi irradjat jew sterilizzat.

Peress li din il-medicina se jintuża matul il-kirurgija tieghek, il-haddiema tal-isptar huma responsabbli għall-ħażna korretta tal-medicina qabel u matul l-użu tagħha, kif ukoll għal rimi korrett tagħha.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Holoclar

- Is-sustanza attiva tikkonsisti minn 300,000 - 1,200,000 ċellula ħajja tal-ġhajn tieghek, li medja ta' 3.5% minnhom huma ċelluli staminali. Kull ċentimetru kwadru ta' Holoclar fih 79,000 - 316,000 ċellula.
- Hemm żewġ eċċipjenti: wiehed huwa fibrin - saff ċar ta' appoġġ użat biex iżomm Holoclar intatt, l-iehor huwa likwidu li fih aċidi amminiċi, vitamini, melh u karboidrati biex jaħżen iċ-ċelluli fil-kunnett imsejjaħ *Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplementat b'L-glutamine.

Kif jidher Holoclar u l-kontenut tal-pakkett

Holoclar huwa saff ta' ċelluli mahsub biex jiġi impjantat f'ġhajnek. Iċ-ċelluli jinżammu ħajjin f'kontenitur sterili żgħir. Il-medicina titqiegħed f'diversi saffi ta' ippakkjar li jipproteġu l-medicina minn batterja u jiżguraw li Holoclar jinżamm f'temperatura stabbli għal 36 siegħa, jekk jiġi mahzun f'temperatura tal-kamra.

Kull pakkett fih doża ta' kura individwali li hija kbira biżżejjed biex tghatti l-kornea tieghek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A, Parma, 43122, I-Italja

Telefon: +39 0521 2791

Fax: +39 0521 774468

Email: info@chiesi.com

Manifattur

Holostem Terapie Avanzate S.R.L, presso Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari",
Via Glauco Gottardi 100, 41100 Modena, L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tinghata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

(L-SmPC komplut se jiġi pprovdut bħala dokument separat fil-pakkett tal-medicina)