

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Ekspandowane *ex vivo* autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Produkt leczniczy Holoclar ma postać przezroczystej, okrągłej płytki utworzonej z 300 000 do 1 200 000 żywych autologicznych komórek ludzkiego nabłonka rogówki (79 000 - 316 000 komórek/cm²), w tym średnio 3,5% (0,4 do 16%) komórek macierzystych rąbka rogówki oraz komórek przejściowo namnażających się i ostatecznie zróżnicowanych, pochodzących z komórek macierzystych, przytwierdzonych do warstwy podporowej z fibryny o średnicy 2,2 cm, i umieszczonych w podłożu transportowym.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tkanka zastępcza żywa.
Przezroczysta, okrągła płytka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim niedoborem komórek macierzystych rąbka rogówki (zdefiniowanym jako obecność powierzchniowej neowaskularyzacji rogówki w co najmniej dwóch kwadrantach rogówki, obejmującej też centralny obszar rogówki, oraz ciężkie upośledzenie ostrości wzroku) w jednym lub obu oczach, spowodowanym termicznym lub chemicznym oparzeniem oczu. Do wykonania biopsji wymagane jest co najmniej 1 - 2 mm² nieuszkodzonego rąbka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Produkt Holoclar powinien być podawany przez odpowiednio przeszkolonego i wykwalifikowanego specjalistę chirurgii oka, a jego stosowanie jest ograniczone wyłącznie do warunków szpitalnych.

Dawkowanie

Ilość komórek, jaką należy zastosować, zależy od rozmiarów powierzchni (pola w cm²) rogówki.

Każde opakowanie produktu Holoclar zawiera dawkę leczniczą przeznaczoną dla konkretnego pacjenta, zawierającą wystarczającą ilość komórek do pokrycia całej powierzchni rogówki. Zalecana dawka produktu Holoclar to 79 000 - 316 000 komórek/cm², co odpowiada 1 cm² produktu/cm² powierzchni ubytku. Każde opakowanie produktu Holoclar przewidziane jest do jednej terapii. Leczenie może być powtarzane, jeśli lekarz prowadzący uzna to za wskazane.

Po podaniu (implantacji) produktu należy zastosować odpowiedni schemat antybiotykoterapii i leczenia przeciwwzrostowego zalecony przez lekarza (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane na temat stosowania produktu Holoclar u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Brak zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Upośledzenie czynności wątroby i nerek

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu Holoclar u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby i nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Holoclar u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane podane są w punkcie 4.8 i 5.1, jednakże brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Do implantacji.

Dokładne informacje techniczne dotyczące czynności związanych ze stosowaniem produktu Holoclar podane są w instrukcji szkoleniowej.

Biopsja

Do wytworzenia produktu Holoclar wymagane jest pobranie bioptatu 1 - 2 mm² nieuszkodzonego rąbka rogówki. Biopsję przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym. Przeprowadza się płukanie powierzchni oka przy użyciu jałowego, fizjologicznego roztworu soli do irygacji oka, a następnie oddziela się spojówkę od rąbka, aby odsłonić miejsce pobrania próbki rogówki. W celu pobrania bioptatu należy wykonać cięcie 2 x 2 mm.

Pobrany bioptat należy umieścić w dostarczonej jałowej probówce zawierającej podłoże transportowe. Bioptat musi być dostarczony do wytwórcy w ciągu 24 godzin od pobrania.

Postępowanie po wykonaniu biopsji

Po wykonaniu biopsji konieczne jest zastosowanie odpowiedniego schematu profilaktycznej antybiotykoterapii.

W niektórych przypadkach może okazać się, że komórki macierzyste rąbka pobrane od pacjenta nie nadają się do ekspansowania lub że niespełnione są kryteria zwolnienia produktu leczniczego z powodu słabej jakości bioptatu, osobniczych cech pacjenta lub niepowodzenia w procesie wytwarzania. W związku z tym, w niektórych przypadkach dostarczenie produktu Holoclar może być niemożliwe. Specjalista chirurgii oka zostanie o tym poinformowany w trakcie procesu wytwarzania, najwcześniej jak to możliwe, i powinien w takiej sytuacji wybrać alternatywną metodę leczenia dla danego pacjenta.

Implantacja

Produkt Holoclar jest przewidziany wyłącznie do stosowania w celu regeneracji rogówki autologicznymi komórkami macierzystymi, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem do stosowania i powinien być stosowany w warunkach aseptycznych w połączeniu z obwodowym nacięciem rąbka, uniesieniem spojówki i wycięciem włóknisto-naczyniowej tkanki rogówki w celu przygotowania miejsca ubytku. Następnie, należy umieścić implant pod uniesioną spojówką. Przyciąć wystający nadmiar implantu i nałożyć 2 lub 3 szwy z wikrylu lub jedwabiu 8/0 na krawędź pokrytą spojówką w celu utworzenia fizycznego zamknięcia zmiany i unieruchomienia implantu. Powieki należy zabezpieczyć w pozycji zamkniętej plastrem Steri-Strip. Zasadniczo produkt Holoclar jest implantowany w miejscowym znieczuleniu pozagałkowym lub okołogałkowym. Według uznania specjalisty chirurgii oka może być zastosowana inna metoda znieczulenia.

Postępowanie pooperacyjne

Po implantacji konieczne jest zastosowanie odpowiedniego schematu miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia przeciwzapalnego oraz profilaktycznej antybiotykoterapii.

Sugeruje się następujący schemat: Doksycyklina w tabletkach 100 mg dwa razy na dobę (lub amoksycylina 500 mg dwa razy na dobę) oraz prednizon doustnie w dawce 0,5 mg/kg (maksymalnie 25 mg) na dobę, podawane przez 2 tygodnie od dnia operacji. Po 2 tygodniach należy odstawić antybiotykoterapię ogólnoustrojową, a dawkę prednizonu stopniowo zmniejszać do 0,25 mg/kg (maksymalnie 12,5 mg) na dobę przez jeden tydzień, do 0,125 mg/kg (maksymalnie 5,0 mg) na dobę w kolejnym tygodniu, a następnie przerwać podawanie prednizonu.

Dwa tygodnie po operacji należy rozpocząć miejscowe leczenie kortykosteroidem w postaci kropli do oczu z 0,1% deksametazonem bez środków konserwujących, stosując 1 kroplę trzy razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie zmniejszyć dawkę do 1 kropli dwa razy na dobę przez 1 tydzień i do 1 kropli raz na dobę przez kolejny tydzień. W razie utrzymującego się stanu zapalnego oka można kontynuować miejscowe podawanie kortykosteroidu.

Po implantacji należy wdrożyć odpowiedni harmonogram obserwacji.

Informacje na temat przygotowywania i obchodzenia się z produktem Holoclar, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na surowicę bydlęcą i mysie komórki 3T3-J2.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Holoclar jest produktem autologicznym i w żadnych okolicznościach nie może być stosowany u osoby innej niż pacjent będący dawcą komórek.

Holoclar zawiera letalnie napromieniowane mysie fibroblasty linii komórkowej 3T3, może też zawierać śladowe ilości bydlęcej surowicy płodowej. Nie wolno stosować produktu u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na produkty mysie lub bydlęcą surowicę płodową (patrz punkt 4.3).

Holoclar może zawierać potencjalnie zakaźny materiał biologiczny, jednakże ryzyko z nim związane uważane jest za małe i kontrolowane na etapie wytwarzania.

Środki ostrożności przy stosowaniu

Potencjalne czynniki wnikające obejmują: współistniejące nieprawidłowe ustawienie powiek, bliznowacenie spojówki spływające sklepienie worka spojówkowego, znieczulicę rogówki i/lub znieczulicę lub ciężką niedoczulicę spojówek, obecność skrzydlika oraz ciężki zespół suchego oka. W miarę możliwości współistniejące zaburzenia oka powinny zostać skorygowane przed implantacją produktu Holoclar.

W przypadku pacjentów z ostrym stanem zapalnym lub zakażeniem oka/oczu zabieg należy odłożyć do czasu udokumentowanego wyzdrowienia, bowiem stan zapalny może mieć niekorzystny wpływ na powodzenie leczenia.

Zabieg implantacji produktu Holoclar wiąże się ze stosowaniem antybiotyków i kortykosteroidów (patrz punkt 4.2). Lekarz powinien zapoznać się z istotnymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa podanymi w ChPL tych produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy unikać stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium i/lub inne środki konserwujące. Chlorek benzalkonium (podobnie jak inne czwartorzędowe związki amoniowe) ma działanie cytotoksyczne, a krople do oczu zawierające ten środek konserwujący mogą uszkodzić świeżo zregenerowany nabłonek rogówki. Należy unikać innych środków o działaniu cytotoksycznym.

Nie zgłoszono żadnych interakcji pomiędzy produktem Holoclar a produktami do stosowania w postępowaniu po biopsji/po operacji, sugerowanymi w punkcie 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Holoclar u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

Ze względów ostrożności i w świetle wymaganego pooperacyjnego leczenia farmakologicznego, zaleca się unikanie implantacji produktu Holoclar w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ze względów ostrożności nie zaleca się implantacji produktu Holoclar w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu Holoclar na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chirurgiczny charakter zabiegu implantacji produktu Holoclar wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, po wszczęciu produktu Holoclar należy ograniczyć prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn, a pacjent powinien stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane to perforacja rogówki i wrzodziejące zapalenie rogówki, które mogą wystąpić w ciągu 3 miesięcy po wszczęciu produktu Holoclar w związku z niestabilnością nabłonka rogówki, oraz omdlenie wazowagalne występujące w pierwszym dniu po operacji z powodu bólu oka. Najczęstsze działania niepożądane to zaburzenia oka. Najczęściej występującym działaniem związanym z zabiegiem chirurgicznym był wylew podspojówkowy (5%) występujący przeważnie w pierwszym dniu po zabiegu, zwykle o łagodnym nasileniu i ustępujący w ciągu kilku dni bez leczenia.

Lista działań niepożądanych przedstawiona w tabeli

Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów, którym implantowano produkt Holoclar przedstawione są w poniższej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość |
|---|---|----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie rogówki | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Omdlenie wazowagalne | Niezbyt często |
| Zaburzenia oka | Zapalenie brzegów powiek | Bardzo często |
| | Wylew podspojówkowy, wylew w oku, ubytek nabłonka rogówki, ból oka, jaskra/wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, wrzodziejące zapalenie rogówki | Często |
| | Zrosty spojówek, przekrwienie spojówek, obrzęk rogówki, perforacja rogówki, podrażnienie oka, światłowstręt | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Krwawienie podskórne | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Metaplastyka implantu | Niezbyt często |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Przerwanie szwu | Niezbyt często |

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszane indywidualne działania niepożądane niezwiązane z zabiegiem chirurgicznym to zapalenie brzegów powiek (10,5%) i ubytek nabłonka rogówki (3,5%). Jaskra (3,5%) jest najczęstszym działaniem niepożądaniem uważanym za związane z leczeniem kortykosterydami (patrz punkty 4.2 i 4.4). Doniesienia o jaskrze obejmują też działania niepożądane w postaci zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Dzieci i młodzież

Nie ma informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Holoclar u dzieci w wieku do 7 lat i dostępne są tylko ograniczone informacje dotyczące pacjentów w wieku od 8 do 17 lat. Profil działań niepożądanych obserwowany u pacjentów pediatrycznych w badaniach HLSTM01 (wiek 13, 14 i 16 lat) i HLSTM02 (wiek 8 i 14 lat) nie różnił się od obserwowanego w populacji dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są tylko ograniczone informacje dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (n = 12, > 65 lat) i bardzo podeszłym wieku (n = 2, > 75-84 lat).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, inne leki oftalmologiczne, kod ATC: S01XA19

Mechanizm działania i efekt farmakodynamiczny

Mechanizm działania produktu Holoclar polega na zastąpieniu nabłonka rogówki i utraconych komórek macierzystych rąbka u pacjentów, których rąbek został zniszczony z powodu oparzenia oka. Zgodnie z zamierzeniem, w procesie naprawy uszkodzonej rogówki podane komórki macierzyste mają w części ulec podziałowi, różnicowaniu i migracji, prowadząc do regeneracji nabłonka rogówki, jak również utworzyć zapasową pulę komórek macierzystych, które będą mogły stale regenerować nabłonek rogówki.

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań farmakodynamicznych produktu Holoclar.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tego produktu leczniczego oceniana była w wielośrodkowym, retrospektywnym kohortowym badaniu serii przypadków bez grupy kontrolnej, obejmującym 106 pacjentów (badanie HLSTM01) obojga płci, leczonych z powodu umiarkowanego lub ciężkiego niedoboru komórek macierzystych rąbka (ang. *limbal stem celldeficiency* -LSCD). Umiarkowany lub ciężki LSCD zdefiniowany był na podstawie zajęcia co najmniej dwóch kwadrantów powierzchni rogówki przez nowe naczynia powierzchowne. Analiza pierwszorzędowego kryterium skuteczności leczenia objęła w sumie 104 pacjentów w wieku od 13 do 79 lat (średnia 46,8 roku). W momencie podawania produktu średni czas trwania schorzenia od momentu urazu wynosił 18 lat (mediana 10 lat); 99% pacjentów miało zmętnienie rogówki, a 90% miało poważne upośledzenie wzroku (1/10 lub mniej wg. Snellena). Powodzenie zabiegu oceniano na podstawie obecności stabilnego nabłonka rogówki (tzn. braku ubytków nabłonka) bez znaczącego nawrotu neowaskularyzacji (nie więcej niż jeden kwadrant, bez zajęcia centralnego obszaru rogówki) po 12 miesiącach od zabiegu. Łącznie, w 75 (72,1%) przypadkach odnotowano pomyślny wynik leczenia. Wyniki te zostały potwierdzone w analizie wrażliwości, w której powierzchniowa neowaskularyzacja oceniana była przez niezależnego eksperta na podstawie zanonimizowanych zdjęć oczu pacjentów wykonanych przed i po implantacji produktu Holoclar.

Dodatkowe, istotne klinicznie parametry oceniane były jako drugorzędne kryteria oceny skuteczności.

Odsetek pacjentów z objawami (ból, pieczenie lub światłowstręt) zmniejszył się znacząco od okresu przedoperacyjnego (40 pacjentów z co najmniej jednym objawem; 38,5%) do jednego roku po operacji (12 pacjentów; 11,5%).

U 51 pacjentów (49,0%) ostrość wzroku poprawiła się o co najmniej jedną pełną linię na tablicy Snellena (lub jedną kategorię w przypadkach ciężkiego upośledzenia wzroku). Odsetek pacjentów z poprawą ostrości wzroku był większy wśród pacjentów bez blizn na zrębie rogówki (15/18 pacjentów, 83,3%), niż u pacjentów z bliznami (36/81 pacjentów; 44,4%). Po przekształceniu kategoriycznych wartości ostrości wzroku na logarytm minimalnej rozdzielczości kątowej (ang.: *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution* - logMAR), stwierdzono, że u 47% pacjentów (40 z 85 pacjentów bez brakujących danych) wystąpiła poprawa równa lub większa niż trzy równoważniki linii Snellena.

Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów przeszło keratoplastykę po zastosowaniu produktu ze wskaźnikiem powodzenia 42,1% (n = 24) jeden rok po zabiegu przeszczepienia rogówki (tzn. ze stabilnym nabłonkiem rogówki, bez znaczącego nawrotu neowaskularyzacji).

Pacjenci w podeszłym wieku

Do badania HLSTM01 włączono w sumie siedmiu pacjentów (6,7% populacji badania) w wieku 65 lat lub więcej w punkcie początkowym, a siedmiu kolejnych pacjentów (24,1%) włączono do badania HLSTM02. Dane z obu badań, chociaż ograniczone w odniesieniu do liczby pacjentów, wskazują na wskaźnik powodzenia wynoszący około 70% przypadków leczonych pacjentów w podeszłym wieku. Poziom skuteczności był podobny do obserwowanego w łącznej populacji leczonych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Holoclar w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedoboru komórek macierzystych rąbka spowodowanego oparzeniem oka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą warunkowego dopuszczenia do obrotu. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt jest implantowany miejscowo.

Z uwagi na charakter i przewidziane zastosowanie kliniczne produktu Holoclar, konwencjonalne badania farmakokinetyczne wchłaniania, metabolizmu i eliminacji nie mają zastosowania. Analiza immunohistochemiczna rogówki pobranej podczas keratoplastyki od pacjentów po leczeniu produktem Holoclar wykazała, że przeszczepione komórki macierzyste tworzą prawidłową warstwę wielowarstwowego nabłonka rogówki, która nie przemieszcza się ani nie nacieka na podstawowe struktury oka.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ograniczone do testów działania onkogenego *in vitro* na hodowlach ludzkich komórek autologicznych. Testy te obejmowały kariotyp komórkowy, wzrost komórek w miękkim agarze oraz proliferację zależną od czynnika wzrostu. W badaniach *in vitro* nie wykazano żadnych dowodów na wzrost komórek niezależny od kontaktu z podłożem, wskazujący na możliwe działanie onkogenne.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Holoclar wykazane jest w wynikach dwóch retrospektywnych badań klinicznych.

Z uwagi na charakter i przewidziane zastosowanie kliniczne tego autologicznego produktu, uważa się, że konwencjonalne niekliniczne badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie mają zastosowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Podłoże transportowe (zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą).

Rusztowanie z fibryny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt Holoclar nie powinien być stosowany z innymi produktami leczniczymi w okresie pooperacyjnym do czasu pełnego odtworzenia ciągłości nabłonka rogówki, ponieważ nie wykonywano formalnych badań dotyczących zgodności. Wyjątkiem są podawane systemowo antybiotyki stosowane profilaktycznie i kortykosteroidy w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

6.3 Okres ważności

36 godzin.

Produkt Holoclar musi być zastosowany przed upływem 15 minut od otwarcia pojemnika bezpośredniego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nie napromieniowywać (np. promieniami RTG).

Nie sterylizować.

Przechowywać stalowy pojemnik bezpośredni szczelnie zamknięty w celu ochrony przed skażeniem bakteriami, grzybami lub wirusami.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Produkt Holoclar dostarczany jest w postaci dawki leczniczej przeznaczonej dla konkretnego pacjenta, w zakręcanym pojemniku. Każdy pojemnik zawiera 3,8 cm² autologicznego ludzkiego nabłonka rogówki przymocowanego do rusztowania z fibryny i zanurzonego w podłożu transportowym.

Pojemnik ten umieszczony jest w drugim pojemniku z tworzywa sztucznego, który z kolei zamknięty jest w jałowej, szczelnie zamkniętej kopercie z tworzywa sztucznego. Koperta ta umieszczona jest w niej jałowym termoizolowanym pudełku do transportu narządów, wyposażonym w czujnik temperatury. Termoizolowane pudełko umieszczone jest w plastikowej torbie transportowej z zamkiem zip-lock.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Holoclar przewidziany jest wyłącznie do stosowania autologicznego. Przed implantacją należy dokładnie sprawdzić, czy imię i nazwisko pacjenta zgadza się z danymi identyfikacyjnymi pacjenta/dawcy podanymi w dokumentacji wysyłkowej i na pojemniku z produktem.

Należy unikać potrząsania, odwracania i innych naprężeń mechanicznych pojemnika z produktem Holoclar.

Więcej informacji znajduje się w materiałach edukacyjnych.

Nie wolno sterylizować produktu Holoclar. Należy dokładnie skontrolować wzrokowo pojemnik i zamknięcie pod kątem jakichkolwiek nieprawidłowości. W razie uszkodzenia bezpośredniego opakowania produktu Holoclar, zmiany wyglądu produktu lub obecności widocznych cząstek stałych, produktu nie należy stosować i zwrócić go do wytwórcy. Jeżeli temperatura w termoizolowanym pudełku odbiega od temperatury właściwej dla warunków przechowywania, należy skontaktować się z wytwórcą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy zwrócić do wytwórcy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Farmaceutici SPA,
Via Palermo 26/A,
43122, Parma,
Włochy
Telefon: +3905212791
Telefaks: +390521 774468
E-mail: info@chiesigroup.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/987/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11/12/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Następujące dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka są niezbędne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu:

Materiały edukacyjne dla personelu medycznego zapewniające przeszkolenie we właściwym stosowaniu produktu oraz minimalizacji ryzyka, obejmujące najważniejsze aspekty:

- doboru pacjentów,
- identyfikacji pacjentów i stosowania identyfikatorów,
- biopsji, implantu i opieki pooperacyjnej,
- przeciwwskazania do stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium,
- ryzyka wystąpienia jaskry i zapalenia brzegów powiek,
- zachęcania do zgłoszenia się do rejestru,
- zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych.

Materiały edukacyjne powinny także zawierać instrukcję szkoleniową, jak i program szkolenia, który będzie obejmować weryfikację zrozumienia przez lekarzy przedstawionego szkolenia.

Materiały edukacyjne dla pacjentów i/lub opiekunów mają obejmować następujące kluczowe elementy i kwestie:

- przeciwwskazanie do stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium,
- działania niepożądane leczenia antybiotykami i kortykosteroidami stosowanymi po implantacji,
- poinformowanie pacjenta o rejestrze,
- zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

| Opis | Termin |
|--|--|
| Międzynarodowe, wielośrodkowe, prowadzone metodą otwartą, bez grupy kontrolnej prospektywne badanie interwencyjne (HLSTM03) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wyhodowanych autologicznych komórek macierzystych rąbka rogówki w celu regeneracji nabłonka rogówki u pacjentów z niedoborem komórek macierzystych rąbka rogówki spowodowanym oparzeniem oka. | Ostateczny raport z badania klinicznego (CSR) - grudzień 2020 r. |

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TORBA Z ZAMKIEM ZIP-LOCK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa

Ekspandowane *ex vivo* autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Produkt leczniczy Holoclar ma postać przezroczystej, okrągłej płytki utworzonej z 300 000 do 1 200 000 żywych autologicznych komórek ludzkiego nabłonka rogówki (79 000 - 316 000 komórek/cm²), w tym średnio 3,5% (0,4 do 16%) komórek macierzystych rąbka rogówki oraz komórek przejściowo namnażających się i ostatecznie zróżnicowanych, pochodzących z komórek macierzystych, przytwierdzonych do warstwy podporowej z fibryny o średnicy 2,2 cm i utrzymywanych w podłożu transportowym.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Podłoże transportowe (zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą).

Rusztowanie z fibryny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tkanka zastępcza żywa.

Każdy pojemnik zawiera 3,8 cm² autologicznego ludzkiego nabłonka rogówki przytwierdzonego do rusztowania z fibryny i zanurzonego w podłożu transportowym.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do jednorazowego zastosowania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do implantacji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Potencjalnie zakażony materiał biologiczny.
Obchodzić się z ostrożnością, unikać wstrząsania, odwracania i innych naprężeń mechanicznych.
Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): Dzień / miesiąc / rok
O godz.: Godzin / minut (CET)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C.
Przechowywać stalowy pojemnik bezpośredni szczelnie zamknięty w celu ochrony przed skażeniem bakteriami, grzybami lub wirusami.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
Nie sterylizować.
Nie napromieniowywać (np. promieniami RTG).
Każda seria wysyłana jest w transporterze termoizolowanym o kontrolowanej temperaturze do transportu narządów.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy zwrócić do wytwórcy.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Włochy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/987/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<Nie dotyczy.>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KOPERTA Z TWORZYWA SZTUCZNEGO (OPAKOWANIE TRZECIORZĘDNE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa.

Ekspandowane *ex vivo* autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Produkt leczniczy Holoclar ma postać przezroczystej okrągłej płytki utworzonej z 300 000 do 1 200 000 żywych autologicznych komórek ludzkiego nabłonka rogówki (79 000 - 316 000 komórek/cm²), w tym średnio 3,5% (0,4 do 16%) komórek macierzystych rąbka rogówki oraz komórek przejściowo namnażających się i ostatecznie zróżnicowanych, pochodzących z komórek macierzystych, przytwierdzonych do warstwy podporowej z fibryny o średnicy 2,2 cm, umieszczonych w podłożu transportowym.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Podłoże transportowe (zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą).

Rusztowanie z fibryny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tkanka zastępcza żywa.

Każdy pojemnik zawiera 3,8 cm² autologicznego ludzkiego nabłonka rogówki przytwierdzonego do rusztowania z fibryny i zanurzonego w podłożu transportowym.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do jednorazowego zastosowania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do implantacji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Potencjalnie zakażony materiał biologiczny.
Obchodzić się z ostrożnością, unikać wstrząsania, odwracania i innych naprężeń mechanicznych.
Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): [Dzień / miesiąc / rok]
O godz.: [Godzin / minut (CET)]

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C
Przechowywać stalowy pojemnik bezpośredni szczelnie zamknięty w celu ochrony przed skażeniem bakteriami, grzybami lub wirusami.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
Nie sterylizować.
Nie napromieniowywać (np. promieniami RTG).
Każda seria wysyłana jest w transporterze termoizolowanym o kontrolowanej temperaturze do transportu narządów.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy zwrócić do wytwórcy.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Włochy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/987/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Numer serii (Lot):
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<Nie dotyczy.>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ZAKRĘCANY POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Holoclar

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

DATA:

GODZINA: (Strefa czasowa)

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Logo podmiotu odpowiedzialnego

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa.

Ekspandowane *ex vivo* autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do chirurga.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym chirurgowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

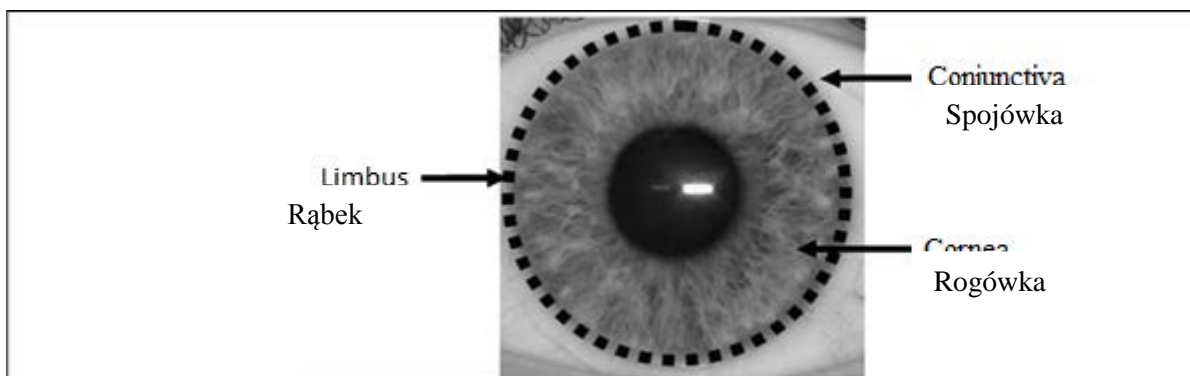
1. Co to jest Holoclar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Holoclar
3. Jak stosowany jest Holoclar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywany jest Holoclar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Holoclar i w jakim celu się go stosuje

Holoclar jest lekiem stosowanym w celu zastąpienia zniszczonych komórek rogówki, czyli przezroczystej warstwy pokrywającej kolorową tęczówkę od przodu oka, w tym komórek rąbka, które normalnie biorą udział w utrzymaniu oka w dobrym stanie.

Holoclar składa się z warstwy własnych komórek danego pacjenta, które zostały wyhodowane (ekspandowane w warunkach *ex vivo*) z próbki komórek rąbka pobranych z oka podczas drobnego zabiegu chirurgicznego zwanego biopsją. Każde opakowanie leku Holoclar jest wytwarzane dla konkretnego pacjenta i przeznaczone do jednego zabiegu, chociaż leczenie można powtarzać. Komórki użyte do wytworzenia leku Holoclar określa się jako autologiczne komórki rąbka.

- **Autologiczny** oznacza, że składa się z własnych komórek danego pacjenta.
- **Rąbek** jest częścią oka. Jest to pierścień otaczający kolorowy środek oka (tęczówkę). Poniższa ilustracja przedstawia lokalizację rąbka w oku.
- Rąbek zawiera **komórki rąbka**, które normalnie biorą udział w utrzymaniu oka w dobrym stanie, a część z nich stanowią **komórki macierzyste**, które mogą przekształcać się w nowe komórki. Te nowe komórki mogą zastąpić zniszczone komórki w oku.



Holoclar jest implantowany (wszczepiany) w celu regeneracji uszkodzonej powierzchni oka u dorosłych pacjentów. W razie silnego uszkodzenia oka przez oparzenie termiczne lub chemiczne, może dojść do powstania licznych blizn i uszkodzenia rąbka. Uszkodzenie rąbka powoduje zatrzymanie normalnego procesu gojenia, co oznacza, że uszkodzenie oka nigdy się prawidłowo nie zagoi.

Po pobraniu pewnej ilości zdrowych komórek rąbka, w laboratorium hoduje się nową warstwę zdrowych komórek na warstwie fibryny, stanowiącej rusztowanie białkowe. Następnie specjalista chirurgii oka wszczepia taką warstwę tkanki w uszkodzoną rogówkę, umożliwiając normalne wygojenie oka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Holoclar

Kiedy nie stosować leku Holoclar:

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub na surowicę bydlęcą lub komórki pochodzenia mysiego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Przed wszczepieniem leku Holoclar należy omówić to ze specjalistą chirurgii oka.

Holoclar przygotowywany jest dla konkretnego pacjenta z jego własnych komórek i nie wolno go stosować u jakiegokolwiek innego pacjenta.

Jeśli pacjent ma ostre zakażenie oczu lub obrzęk i zaczerwienienie (stan zapalny) oczu, leczenie powinno być odłożone do czasu wyzdrowienia.

Podczas wytwarzania leku Holoclar stosowane są dwa składniki pochodzenia zwierzęcego. Jeden z nich to surowica płodowa pochodząca od krów, stosowana w celu ułatwienia hodowli komórek pobranych od pacjenta. Drugi składnik to specjalny rodzaj inaktywowanych komórek mysich stosowanych w celu rozmnażania komórek rąbka pacjenta. Jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z tych składników, nie można stosować u niego tego leku (patrz wyżej w punkcie „Kiedy nie stosować leku Holoclar”).

Jeśli pacjent ma którykolwiek z następujących problemów dotyczących oczu, powinien on zostać wyleczony przed zastosowaniem tego leku:

- nierówne powieki;
- blizny na spojówce (warstwie ochronnej pokrywającej białko oka) z uszkodzeniem jej połączenia z powieką (spływanie sklepienia spojówek);
- niezdolność odczuwania bólu przez oko (znieczulica lub niedoczulica rogówki lub spojówki);
- wrastanie spojówki na powierzchnię rogówki (skrzydlik);
- ciężki zespół suchego oka.

Inne przypadki, w których nie można stosować leku Holoclar

Nawet jeżeli chirurg pobierze małą próbkę komórek rąbka (podczas biopsji) konieczną do wytworzenia tego leku, może się okazać, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia lekiem Holoclar. Przyczyną może być jakość próbki pobranej podczas biopsji, niewystarczająca do wytworzenia leku

Holoclar, niemożność wyhodowania komórek w laboratorium lub niespełniająca wymagań jakość wyhodowanych komórek. W takiej sytuacji specjalista chirurgii oka poinformuje o tym pacjenta.

Dzieci i młodzież

Do tej pory leczono bardzo małą liczbę dzieci, w związku z czym nie wiadomo, czy stosowanie tego leku u dzieci jest bezpieczne, ani jaka jest jego skuteczność.

Problemy z nerkami lub wątrobą

Jeśli pacjent ma chorobę nerek lub wątroby, należy powiedzieć o tym chirurgowi przed rozpoczęciem leczenia.

Holoclar a inne leki

Niektóre krople do oczu zawierają środek konserwujący o nazwie chlorek benzalkonium. Składnik ten może uszkodzić komórki, z których składa się Holoclar. Nie można stosować kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium i/lub innych środków konserwujących. Należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią lub przypuszcza że może być w ciąży, leczenie tym lekiem powinno być odroczone.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Holoclar wszczepiany jest chirurgicznie do oka pacjenta, co wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym pacjent nie powinien kierować pojazdem ani obsługiwać maszyn po wszczęciu leku Holoclar do oka, dopóki specjalista chirurgii oka nie uzna że jest to bezpieczne. Pacjent powinien dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza.

3. Jak stosować Holoclar

Holoclar może być przepisany i zastosowany (wszczepiony) tylko przez chirurga-okulistę w szpitalu. Leczenie lekiem Holoclar składa się z dwóch etapów.

Wizyta 1: Wykonanie biopsji

Podczas pierwszej wizyty specjalista chirurgii oka wykona biopsję, polegającą na pobraniu bardzo małej ilości tkanki zawierającej komórki rąbka (z oka pacjenta). Przed biopsją lekarz poda do oka krople znieczulające, a następnie wykonana biopsję. Próbkę pobrana podczas biopsji zostanie użyta do wytworzenia leku Holoclar. Po wykonaniu biopsji specjalista chirurgii oka przepisze cykl leczenia antybiotykami w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia. Wytworzenie leku Holoclar zajmie kilka tygodni.

Wizyta 2: Wszczepienie (implantacja) leku Holoclar

Podczas drugiej wizyty specjalista chirurgii oka przeprowadzi następujące czynności:

- znieczulenie oka;
- usunięcie z rogówki warstwy blizn;
- pokrycie jej lekiem Holoclar.

W dniu operacji lekarz znieczuli oko, nałoży Holoclar, a następnie przymocuje krawędź nowej rogówki przy użyciu szwów, aby mieć pewność, że Holoclar pozostanie na miejscu. Powieki pacjenta będą zaklejone plastrem przez trzy dni, a samo oko będzie zabandażowane przez 10 do 15 dni po implantacji.

Po operacji lekarz przepisze pacjentowi kurację lekową w celu zapewnienia pełnego wygojenia: antybiotyki w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia oraz sterydy w celu zmniejszenia obrzęku i

podrażnienia. **Bardzo** ważne jest zażywanie wszystkich leków przepisanych pacjentowi przez lekarza, w przeciwnym razie Holoclar może nie zadziałać. Należy zapoznać się z ulotkami załączonymi do przepisanych leków, które zawierają dodatkowe informacje na ich temat.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Holoclar, należy zwrócić się do specjalisty chirurgii oka.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy produkt leczniczy, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych dotyka oka, a część z nich spowodowanych jest samą operacją. Większość działań niepożądanych ma łagodne nasilenie i ustępuje w ciągu kilku tygodni.

Najpoważniejsze działania niepożądane to problemy dotyczące rogówki (nadżerki) i perforacja rogówki, do czego może dojść w ciągu 3 miesięcy od wszczęcia leku Holoclar. W takiej sytuacji należy skontaktować się z chirurgiem prowadzącym pacjenta.

Bardzo częste: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- zapalenie brzegów powiek.

Częste: mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- krwawienie wokół miejsca operacyjnego wszczęcia leku Holoclar;
- problemy dotyczące rogówki (nadżerki);
- wzrost ciśnienia w oku (jaskra);
- ból oka;
- zapalenie rogówki.

Niezbyt częste: mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów

- zaburzenia oka - przywieranie powieki, przekrwienie oczu, obrzęk oka, perforacja rogówki i podrażnienie oka;
- nadwrażliwość na światło;
- wzrost tkanki wokół implantu (metaplazja);
- zakażenie rogówki;
- pęknięcie szwu;
- omdlenie;
- krwawienie ze skóry powiek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do

„krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywany jest Holoclar

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C ani poniżej 15°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Do czasu operacji Holoclar należy przechowywać w stalowym pojemniku i plastikowej kopercie. Ma to na celu ochronę przed skażeniem bakteriami.

Nie napromieniowywać ani sterylizować.

Ponieważ lek ten będzie stosowany podczas operacji, szpital ponosi odpowiedzialność za jego właściwe przechowywanie przed zastosowaniem i w trakcie zastosowania, jak również właściwą utylizację.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Holoclar

- Substancja czynna zawiera 300 000 - 1 200 000 żywych komórek pochodzących z oka danego pacjenta, z czego średnio 3,5% stanowią komórki macierzyste. Każdy centymetr kwadratowy leku Holoclar zawiera 79 000 - 316 000 komórek.
- Produkt zawiera dwie substancje pomocnicze: jedna z nich to fibryna - przezroczysta warstwa podporowa, utrzymująca Holoclar w całości, a druga to płyn zawierający aminokwasy, witaminy, sole i węglowodany do przechowywania komórek we fiolce, określane jako „zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą”.

Jak wygląda Holoclar i co zawiera opakowanie

Holoclar stanowi warstwę komórek przeznaczonych do wszczepienia do oka pacjenta. Komórki te utrzymywane są w stanie żywym w małym jałowym pojemniku. Holoclar zapakowany jest w kilka kolejnych opakowań chroniących go przed bakteriami i zapewniających utrzymanie leku w stabilnej temperaturze przez 36 godzin, pod warunkiem przechowywania go w temperaturze pokojowej.

Każde opakowanie zawiera dawkę leczniczą przeznaczoną dla konkretnego pacjenta, zawierającą wystarczającą ilość komórek do pokrycia powierzchni rogówki danego pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

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

Telefon: +39 0521 2791

Faks: +39 0521 774468

E-mail: info@chiesi.com

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

(pełna ChPL zostanie załączona do opakowania z lekiem jako osobny dokument)