

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Holoclar 79.000 - 316.000 celule/ cm² echivalent de țesut viu

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Celule epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Holoclar constă dintr-o folie circulară transparentă cu 300.000 până la 1.200.000 de celule epiteliale umane autologe corneene viabile (între 79.000 - 316.000 celule/ cm²) inclusiv, în medie, 3,5% (0,4% până la 16%) celule stem de la nivelul limbului și celule amplificate tranzitoriu și celule diferențiate terminal, derivate din celulele stem, fixate pe un suport de fibrină cu diametrul de 2,2 cm și menținute în mediul de transport.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Echivalent de țesut viu.

Folie transparentă, circulară.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu deficiență moderată până la severă de celule stem de la nivelul limbului (definită prin prezența neovascularizației corneene superficiale în cel puțin două cadrane corneene, cu implicarea corneei centrale, precum și prin afectarea gravă a acuității vizuale), unilaterală sau bilaterală, din cauza arsurilor oculare fizice sau chimice. Este nevoie de minim 1 - 2 mm² de limb nedeteriorat pentru biopsie.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament este destinat doar pentru utilizare autologă.

Holoclar trebuie administrat de către un chirurg instruit și calificat în mod corespunzător și este destinat numai pentru utilizare spitalicească.

Doze

Cantitatea de celule administrate este dependentă de mărimea (suprafața în cm²) suprafeței corneene.

Fiecare preparat de Holoclar conține o doză individuală de tratament, cu un număr suficient de celule pentru a acoperi întreaga suprafață a corneei. Doza recomandată de Holoclar este de 79.000 - 316.000 celule/ cm², ceea ce corespunde cu 1 cm² de produs/ cm² de defect. Fiecare preparat de Holoclar este conceput a fi un tratament unic. Tratamentul poate fi repetat dacă acest lucru este considerat indicat de medicul curant.

Administrarea trebuie urmată de un program de tratament adecvat cu antibiotice și antiinflamatoare, conform recomandărilor medicului (vezi pct. 4.4)

Grupe speciale de pacienți *Vârstnici*

Datele privind utilizarea Holoclar la vârstnici sunt limitate. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct 4.8 și 5.1).

Insuficiență hepatică și renală

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Holoclar la pacienții cu insuficiență hepatică și renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Holoclar la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, însă nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Pentru implantare.

Detalii tehnice complete privind procedurile asociate cu utilizarea Holoclar sunt furnizate în manualul de informare.

Biopsie

Pentru prepararea Holoclar este necesară o biopsie de 1 - 2 mm² din partea nedeteriorată a limbului. Biopsia este efectuată sub anestezie locală. Se efectuează lavajul suprafeței oculare utilizându-se o soluție sterilă salină echilibrată pentru irigarea ochilor, acesta fiind urmat de desprinderea conjunctivei de limb pentru expunerea perimetrului cornean de unde se recoltează proba. Este efectuată o incizie de 2 x 2 mm pentru extragerea biopsiei.

Biopsia este plasată în tubul steril de testare furnizat, conținând mediu de transport. Biopsia trebuie să fie primită de către producător în termen de 24 de ore de la prelevare.

Tratamentul post-biopsie

După biopsie este obligatorie administrarea unui regim profilactic de tratament cu antibiotice.

În unele cazuri, este posibil ca celulele stem sursă de la nivelul limbului ale pacientului să nu fie expandabile sau criteriile de eliberare să nu fie îndeplinite din cauza biopsiei de calitate proastă, a caracteristicilor pacientului sau a unor probleme de fabricație. Prin urmare, este posibil ca Holoclar să nu poată fi livrat. Chirurgul va fi informat cât mai timpuriu posibil pe parcursul procesului și, prin urmare, ar trebui să aleagă o alternativă de tratament pentru pacient.

Implantare

Holoclar este destinat exclusiv utilizării în regenerarea celulelor stem autologe de la nivelul limbului în conformitate cu indicația terapeutică aprobată și trebuie administrat în condiții aseptice în asociere cu peritomia la nivelul limbului, erodarea conjunctivei și excizia tesutului fibrovascular cornean în pregătirea patului defect. În continuare, inserția este fixată sub conjunctiva erodată. Inserția în exces este ajustată, iar marginea este acoperită cu conjunctiva, aplicând 2 sau 3 suturi cu vicryl sau mătase 8/0 pentru a sigila leziunea și a fixa implantul. Pleoapele sunt ținute închise peste inserție cu bandă adezivă steri-strip.

Holoclar este implantat în general sub anestezie locală retrobulbară sau parabolbară. Pot fi implementate alte proceduri de anestezie, la latitudinea chirurgului.

Tratament post-operator

După implantare, este obligatorie administrarea unei scheme de tratament topic și sistemic adecvat cu antiinflamatorii și profilactic cu antibiotice.

Se recomandă următoarea schemă de tratament: Doxiciclină 100 mg comprimate de două ori pe zi (sau amoxicilină 500 mg de două ori pe zi) și prednison oral într-o doză zilnică de 0,5 mg/ kg (până la doza maximă de 25 mg) pe zi, administrate din ziua intervenției chirurgicale, timp de 2 săptămâni. După 2 săptămâni, administrarea antibioticelor sistemice trebuie oprită, iar doza zilnică de prednison trebuie redusă treptat la 0,25 mg/ kg (maximum 12,5 mg) pe zi timp de 1 săptămână, la 0,125 mg/ kg (maxim 5,0 mg) pe zi pentru următoarea săptămână, iar apoi oprită complet.

La două săptămâni după intervenția chirurgicală, trebuie inițiat un tratament topic cu corticosteroizi, cu dexametazonă picături oftalmice fără conservanți 0,1%, 1 picătură de trei ori pe zi timp de 2 săptămâni, apoi redus la 1 picătură de două ori pe zi timp de 1 săptămână și 1 picătură o dată pe zi pentru o altă săptămână. Corticosteroidul topic poate fi menținut în cazul inflamației oculare persistente.

Implantarea trebuie să fie urmată de un program adecvat de monitorizare.

Pentru informații cu privire la pregătirea și manipularea Holoclar, vezi punctul 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1 sau la ser bovin și celule murine 3T3-J2.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Holoclar este un produs autolog și nu trebuie administrat în niciun caz nimănui altcuiva în afară de pacientul donator.

Holoclar conține celule fibroblaste murine 3T3 iradiate letal și poate conține urme de ser fetal bovin. Pacienții cu sensibilitate cunoscută la șoareci sau ser fetal bovin nu trebuie tratați (vezi pct. 4.3).

Holoclar ar putea conține material biologic potențial infectat. Cu toate că riscul este considerat a fi mic și controlat în procesul de fabricație.

Precauții pentru utilizare

Malpoziția concomitentă a pleoapelor, cicatrici conjunctivale cu scurtare de fornix, anestezia corneei și/ sau anestezia conjunctivală sau hipoestezia severă, pterigionul și xeroftalmia severă sunt factori potențiali de complicație. Atunci când este posibil, problemele oculare concomitente trebuie corectate înainte de implantarea Holoclar.

Tratarea pacienților cu inflamație oculară acută sau infecții va fi amânată până la documentarea recuperării, deoarece inflamația poate compromite succesul tratamentului.

Procedura de administrare a Holoclar include utilizarea de antibiotice și corticosteroizi (vezi pct 4.2). Pentru informații relevante despre siguranță, medicii vor consulta RCP-urile acestor medicamente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Trebuie evitate picăturile oftalmice care conțin clorură de benzalconiu și/ sau alți agenți de conservare. Clorura de benzalconiu (precum și alți compuși cuaternari de amoniu) este citotoxică, iar picăturile oftalmice care conțin acest conservant pot deteriora epiteliul cornean abia regenerat. Trebuie evitați alți agenți citotoxici.

Nu au fost raportate interacțiuni între Holoclar și tratamentul post-biopsie/ post-operator recomandat la pct. 4.2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Holoclar la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu sunt disponibile pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

Ca măsură de precauție și având în vedere necesitatea tratamentului post-operator, este de preferat să se evite utilizarea Holoclar în timpul sarcinii.

Alăptarea

Ca măsură de precauție, Holoclar nu este recomandat pentru implantare în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele Holoclar asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Natura chirurgicală a procedurii de bază pentru implantarea Holoclar are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Prin urmare, în urma tratamentului cu Holoclar, trebuie limitată conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor, iar pacienții trebuie să urmeze sfatul medicului lor curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse sunt perforația corneană și cheratita ulcerativă, care pot să apară în interval de 3 luni de la implantarea Holoclar și sunt legate de instabilitatea epiteliului cornean, și sincopa vasovagală produsă în prima zi după operație, din cauza durerii oculare. Cele mai frecvente reacții adverse sunt tulburările oculare. Reacția întâlnită cel mai frecvent în legătură cu procedura chirurgicală a fost hemoragia conjunctivală (5%), care se produce mai ales în prima zi după operație și tinde să fie ușoară în intensitate și dispare în câteva zile, fără tratament.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienții cu Holoclar implantat sunt prezentate în tabel.

Următoarele categorii sunt utilizate pentru a clasifica reacțiile adverse în funcție de frecvența apariției: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție corneană	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă vasovagală	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Blefarită	Foarte frecvente
	Hemoragie conjunctivală, hemoragie oculară, defect epitelial cornean, dureri oculare, glaucom/presiune intraoculară crescută, cheratită ulcerativă	Frecvente
	Adeziune conjunctivală, hiperemie conjunctivală, edem cornean, perforație corneană, iritarea ochilor, fotofobie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hemoragie subcutanată	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Metaplazia implantului	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Ruptura suturii	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Blefarita (10,5%) și defectul epitelial cornean (3,5%) au fost cele mai frecvente reacții adverse individuale care nu sunt legate de procedura chirurgicală. Glaucomul (3,5%) a fost cea mai frecventă reacție adversă legată de tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.2 și 4.4). Rapoartele despre glaucom au inclus reacții adverse de presiune intraoculară.

Copii și adolescenți

Nu există nicio informație privind siguranța Holoclar la copii până la 7 ani și există numai informații limitate referitoare la pacienții cu vârsta între 8 și 17 ani. La pacienții copii și adolescenți incluși în studiile HLSTM01 (cu vârsta de 13, 14 și 16 ani) și HLSTM02 (cu vârsta de 8 și 14 ani), profilul reacțiilor adverse nu a fost diferit de populația adultă.

Vârstnici

Există numai informații limitate referitoare la pacienți vârstnici (n=12, >65 ani) și foarte vârstnici (n = 2, 75-84 ani).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Oftalmologice, alte preparate oftalmologice, codul ATC: S01XA19

Mecanismul de acțiune și efecte farmacodinamice

Mecanismul de acțiune al Holoclar este înlocuirea epiteliului cornean și a celulelor stem pierdute de la nivelul limbului, la pacienții la care limbul a fost distrus de arsuri oculare. În cadrul procesului de reparare a corneei, se preconizează că celulele stem administrate se vor multiplica parțial, se vor diferenția și vor migra pentru regenerarea epiteliului cornean, menținând în același timp un rezervor de celule stem care să poată regenera în continuu epiteliul cornean.

Nu au fost efectuate studii farmacodinamice convenționale pentru Holoclar.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea medicamentului a fost evaluată într-un studiu de cohortă retrospectiv, cu centre multiple, pe serie de cazuri, necontrolat, la 106 pacienți (studiul HLSTM01) de ambele sexe, tratați pentru prezența unei deficiențe moderate până la severe de celule stem de la nivelul limbului (LSCD). LSCD moderată până la severă a fost definită după invazia neovaselor superficiale în cel puțin două cadrane ale suprafeței corneei. Un total de 104 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 13 și 79 de ani (media de 46,8 ani) au fost incluși în analiza principală de eficacitate. La administrarea produsului, durata medie a afecțiunii din momentul leziunii era de 18 ani (în medie de 10 ani), 99% dintre pacienți prezentau opacitate corneană și 90% dintre ei se prezentau cu afectare vizuală severă (1/10 sau mai puțin pe modelul Snellen). Succesul procedurii a fost evaluat pe baza prezenței unui epiteliu cornean stabil (adică absența defectelor epiteliale) fără recurența semnificativă a neovascularizației (nu mai mult de un cadran, fără implicarea corneană centrală) la 12 luni post-intervenție. Un total de 75 (72,1%) de tratamente au fost raportate ca având un rezultat de succes. Aceste rezultate au fost confirmate într-o analiză de sensibilitate în care neovascularizația superficială a fost evaluată de un evaluator independent, pe baza unor fotografii ale ochilor pacienților, în regim orb, realizate înainte și după implantarea Holoclar.

Alți parametri relevanți clinici au fost analizați în cadrul evaluărilor secundare de eficacitate.

Proporția de pacienți cu simptome (durere, senzație de arsură sau fotofobie) a scăzut semnificativ din faza pre-chirurgie (40 pacienți cu cel puțin un simptom; 38,5%) până la un an după procedură (12 pacienți; 11,5%).

Cincizeci și unu de pacienți (49,0%) au prezentat o îmbunătățire a acuității vizuale de cel puțin o linie completă pe modelul Snellen (sau de o categorie, pentru cazurile de afectare gravă). Proporția de pacienți cu îmbunătățirea acuității vizuale a fost mai mare în randul celor fără o cicatrice a stromei corneene (15/18 pacienți, 83,3%) decât la cei cu cicatrizare (36/81 pacienți, 44,4%). Atunci când valorile categorice pentru acuitatea vizuală au fost convertite în logaritmul unghiului minim de rezoluție (LogMAR), 47% din cazuri (40 pe 85 cu valori non-lipsă) au prezentat o îmbunătățire mai mare sau egală cu 3 echivalente de linie Snellen.

Cincizeci și șapte de pacienți au suferit o keratoplastie după utilizarea produsului, cu o rată de succes de 42,1% (N=24) la un an de la transplantul de cornee (mai exact cu epiteliu cornean stabil, fără recurență semnificativă a neovascularizației).

Vârstnici

Studiul HLSTM01 a înscris un total de șapte pacienți (6,7% din populația de studiu) care aveau la momentul inițial vârsta de 65 de ani sau peste, iar în HLSTM02 au fost incluși alți șapte pacienți (24,1%). Deși limitate în ceea ce privește numărul subiecților, datele din ambele studii au arătat o rată de succes de aproximativ 70% din cazurile tratate, la populația vârstnică. Acest nivel de eficacitate este similar cu cel observat per ansamblu la pacienții tratați.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Holoclar la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul deficienței de celule stem de la nivelul limbului, cauzată de arsuri oculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite "aprobare condiționată". Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Produsul este implantat local.

Natura și utilizarea clinică a Holoclar înseamnă că studiile farmacocinetice convenționale privind absorbția, metabolizarea și eliminarea nu sunt aplicabile. Analiza imunohistochimică de cornee prelevată la keratoplastia pacienților după tratamentul cu Holoclar a demonstrat că celulele stem transplantate formează un strat normal de epiteliu stratificat cornean, care nu migrează sau invadează structurile bazale oculare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță au fost limitate la testarea *in vitro* a tumorigenității culturilor de celule autologe umane. Aceste teste au inclus cariotipul celular, creșterea celulară pe substrat de agar moale și proliferarea dependentă de factorul de creștere. Studiile *in vitro* nu au evidențiat nicio dovadă de creștere independentă de ancoraj care să indice potențial carcinogen.

Siguranța Holoclar este demonstrată de rezultatele obținute din două studii clinice retrospective.

Studiile non-clinice convenționale privind toxicitatea reproductivă și asupra dezvoltării nu sunt considerate relevante, având în vedere natura și utilizarea clinică preconizată a produsului autolog.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Mediu de transport (Dulbecco Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină)
Suport de fibrină.

6.2 Incompatibilități

Nu au fost efectuate studii de compatibilitate oficiale cu Holoclar, prin urmare, acest medicament nu trebuie utilizat cu alte medicamente în perioada post-chirurgicală, până este redată în totalitate integritatea epitelului cornean. Excepțiile includ antibiotice non-topice de uz profilactic și corticosteroizi în timpul perioadei post-operatorii imediate.

6.3 Perioada de valabilitate

36 de ore.

Holoclar trebuie aplicat nu mai târziu de 15 minute după deschiderea ambalajului primar.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 15°C – 25°C

A nu se păstra la frigider sau congela.

A nu se iradia (de exemplu raze X)

A nu se steriliza

A se ține ambalajul primar de oțel bine închis pentru a se proteja de contaminare bacteriană, fungică și virală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Holoclar este furnizat ca o doză individuală de tratament, conținută într-un ambalaj cu capac filetat. Fiecare ambalaj conține 3,8 cm² de epiteliu autolog cornean uman, fixat pe un suport de fibrină și acoperit cu mediu de transport.

Ambalajul este plasat într-un ambalaj secundar de plastic, care este introdus apoi într-o pungă de plastic sterilă sigilată. Punga sigilată este plasată într-o cutie pentru transportul de organe, nesterilă, izolată termic, cu un monitor de temperatură. În fine, cutia izolată termic este introdusă într-o pungă sigilabilă cu fermoar pentru transport.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Holoclar este destinat exclusiv pentru utilizare autologă. Înainte de implantare, trebuie verificat cu atenție numele pacientului în identificatorul pacientului/ donatorului, din documentația de transport și de pe ambalajul produsului.

A se evita scuturarea ambalajului Holoclar, răsturnarea lui sau alte forme de stres mecanic.

Vezi materialul educațional pentru informații suplimentare.

Holoclar nu trebuie sterilizat. Ambalajul și închiderea acestuia trebuie inspectate vizual cu atenție, pentru orice deviații. În cazul în care ambalajul primar al Holoclar este deteriorat, aspectul produsului este afectat, sunt identificate particule vizibile, produsul nu trebuie folosit și trebuie returnat la producător. Dacă temperatura monitorizată în cutia izolată termic depășește parametrii pentru păstrare, contactați producătorul.

Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie să fie returnat la producător.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/987/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17/02/2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11/12/2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum

a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Următoarele măsuri suplimentare pentru reducerea la minimum a riscului sunt necesare pentru utilizarea sigură și eficace a medicamentului:

Material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, pentru instruire cu privire la utilizarea adecvată a medicamentului și pentru reducerea la minimum a riscurilor, cu referire la următoarele elemente-cheie:

- selecția pacienților
- trasabilitatea pacienților și utilizarea de identificatori
- biopsia, implantul și îngrijirea ulterioară
- utilizarea contraindicată de picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu
- riscul de glaucom și blefarită
- încurajarea înscrierii în registru
- raportarea reacțiilor adverse suspectate

Materialul educațional va include, de asemenea, un Manual educațional și un program de instruire care va include verificarea gradului de înțelegere de către medici a instruirii furnizate.

Material educațional pentru pacienți și/sau îngrijitori, cu referire la următoarele elemente-cheie:

- utilizarea contraindicată de picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu
- reacțiile adverse ale tratamentului post-transplant cu antibiotice și corticosteroizi
- informarea pacienților despre registru
- raportarea reacțiilor adverse suspectate

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Un studiu multinațional, multicentric, prospectiv, deschis, necontrolat, intervențional (HLSTM03) pentru a evalua eficacitatea și siguranța grefei de celule stem autologe cultivate de la nivelul limbului pentru restaurarea epitelului cornean la pacienții cu deficit de celule stem de la nivelul limbului, cauzat de arsuri oculare	CSR final Decembrie 2020

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PUNGĂ SIGILABILĂ CU FERMOAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Holoclar 79.000 - 316.000 celule/ cm² echivalent de țesut viu.

Celule epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule de origine umană.

Holoclar constă dintr-o folie circulară transparentă cu 300.000 până la 1.200.000 de celule epiteliale umane autologe corneene viabile (între 79.000 - 316.000 celule/ cm²) inclusiv, în medie, 3,5% (0,4% până la 16%) celule stem de la nivelul limbului și celule amplificate tranzitoriu și celule diferențiate terminal, derivate din celulele stem, fixate pe un suport de fibrină cu diametrul de 2,2 cm și menținute în mediul de transport.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Mediu de transport (Dulbecco Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină)
Suport de fibrină.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Echivalent de țesut viu.

Fiecare ambalaj conține 3,8 cm² de epiteliu autolog cornean uman, fixat pe un suport de fibrină și imersat în mediul de transport.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru unică utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru implantare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Material biologic potențial infectat.

A se manipula cu grijă, a se evita scuturarea, răsturnarea sau altă formă de stres mecanic.

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: Ziua / Luna / Anul

La: Oră/ minute (CET)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi între 15 °C – 25 °C

A se ține ambalajul primar de oțel bine închis pentru a se proteja de contaminare bacteriană, fungică și virală.

A nu se congela

A nu se steriliza

A nu se iradia (de exemplu raze X)

Fiecare lot este livrat într-o cutie izolată termic cu temperatură controlată pentru transplant de organe.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie să fie returnat la producător.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/987/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

SERIA N.:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<Nu este cazul.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<Nu este cazul.>

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PUNGĂ DE PLASTIC (TERȚIARĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Holoclar 79.000 - 316.000 celule/ cm² echivalent de țesut viu

Celule epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule de origine umană.

Holoclar constă dintr-o folie circulară transparentă cu 300.000 până la 1.200.000 de celule epiteliale umane autologe corneene viabile (între 79.000 - 316.000 celule/ cm²) inclusiv, în medie, 3,5% (0,4% până la 16%) celule stem de la nivelul limbului și celule amplificate tranzitoriu și celule diferențiate terminal, derivate din celulele stem, fixate pe un suport de fibrină cu diametrul de 2,2 cm și menținute în mediul de transport.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Mediu de transport (Dulbecco Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină)

Suport de fibrină.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Echivalent de țesut viu.

Fiecare ambalaj conține 3,8 cm² de epiteliu autolog cornean uman, fixat pe un suport de fibrină și imersat în mediul de transport.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru unică utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru implantare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Material biologic potențial infectat.

A se manipula cu grijă, a se evita scuturarea, răsturnarea sau altă formă de stres mecanic.

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP : Ziua / Luna / Anul

La: Oră/ minute (CET)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi între 15 °C - 25 °C

A se ține ambalajul primar de oțel bine închis pentru a se proteja de contaminare bacteriană, fungică și virală.

A nu se congela

A nu se steriliza

A nu se iradia (de exemplu raze X)

Fiecare lot este livrat într-o cutie izolată termic cu temperatură controlată pentru transplant de organe.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie să fie returnat la producător.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/987/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Seria:

Prenumele și numele pacientului:

Data de naștere a pacientului:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<Nu este cazul.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<Nu este cazul.>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

RECIPIENT CU CAPAC FILETAT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Holoclar

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

DATA:

ORA: (fusul orar)

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

SERIA N.:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

D.A.P.P.: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Holoclar 79.000 - 316.000 celule/ cm² echivalent de țesut viu.

Celulele epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă chirurgului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă chirurgului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

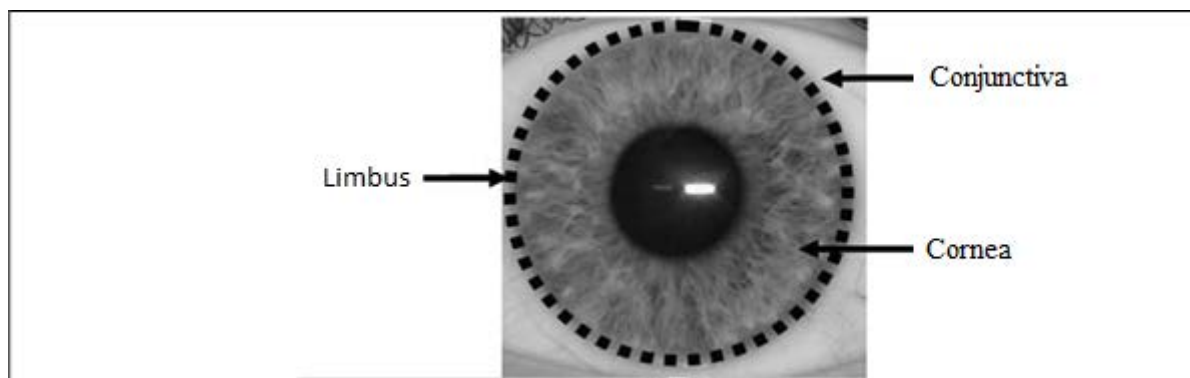
1. Ce este Holoclar și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Holoclar
3. Cum se administrează Holoclar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Holoclar
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Holoclar și pentru ce se utilizează

Holoclar este un medicament utilizat pentru a înlocui celulele deteriorate ale corneei (stratul transparent care acoperă irisul colorat, pe partea din față a ochiului), inclusiv celulele de la nivelul limbului, care ajută în mod normal la menținerea sănătății ochiului.

Holoclar constă dintr-un strat de celule proprii ale dumneavoastră, care au fost cultivate (expandate *ex vivo*) dintr-o probă de celule stem de la nivelul limbului, recoltate din ochiul dumneavoastră printr-o mică procedură chirurgicală numită biopsie. Fiecare preparat de Holoclar se face în mod individual și este destinat pentru un singur tratament, cu toate că tratamentele pot fi repetate. Celulele utilizate în prepararea Holoclar sunt cunoscute și drept celule autologe de la nivelul limbului:

- **Autologe** înseamnă că acestea sunt propriile dumneavoastră celule.
- **Limb** este o parte a ochiului. Este marginea centrului colorat (irisul) al ochiului dumneavoastră. Imaginea arată unde este situat limbul în ochiul dumneavoastră.
- El conține **celulele de la nivelul limbului**, care ajută în mod normal la menținerea sănătății ochiului dumneavoastră, iar unele dintre acestea sunt **celule stem**, care pot produce celule noi. Aceste noi celule pot înlocui celulele deteriorate din ochiul dumneavoastră.



Holoclar este implantat pentru a repara suprafața deteriorată a ochiului la adulți. Când ochiul este grav afectat de arsuri fizice sau chimice, se pot produce cicatrici numeroase, iar limbul poate fi deteriorat. Deteriorarea limbului oprește procesul normal de vindecare, ceea ce înseamnă că leziunile din ochiul dumneavoastră nu sunt reparate niciodată adecvat.

Prin recoltarea de celule sănătoase de la nivelul limbului, în laborator este cultivat un strat nou, sănătos, pe un suport de fibrină, un fel de schelă proteică. Acest strat de țesut este apoi implantat de un chirurg în corneea deteriorată, ajutând ochiul dumneavoastră să se vindece în mod normal.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Holoclar

Nu trebuie să vi se administreze Holoclar:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerat la pct. 6) sau la ser bovin și celule de la șoareci.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Holoclar, adresați-vă chirurgului dumneavoastră.

Holoclar se prepară individual, din propriile dumneavoastră celule, pentru asigurarea compatibilității și nu trebuie utilizat de nimeni altcineva în afară de dumneavoastră.

Dacă aveți o infecție oculară acută sau ochi inflamați, înroșiți, se recomandă amânarea tratamentului până la tratarea acestor probleme.

Pentru prepararea Holoclar sunt utilizate două ingrediente de la animale. Unul dintre ele este ser fetal bovin, care provine de la vaci și este utilizat pentru a sprijini creșterea celulelor dumneavoastră. Celălalt ingredient este un tip special de celule inactivată de la șoareci, folosită pentru cultivarea celulelor dumneavoastră de la nivelul limbului. Dacă sunteți alergic la oricare dintre aceste

ingrediente, nu vi se va administra acest medicament (vezi mai sus „Nu trebuie să vi se administreze Holoclar”).

Dacă aveți oricare dintre următoarele probleme cu ochii, acestea trebuie să fie tratate înainte de utilizarea acestui medicament:

- pleoape inegale
- cicatrizarea conjunctivei (stratul de protecție care acoperă albul ochiului), cu leziuni în partea unde ea se unește cu interiorul pleoapelor (scurtare de fornix)
- imposibilitatea de a simți durerea la nivelul ochiului (anestezia corneei sau conjunctivei sau hipoestezia)
- creșterea conjunctivei peste corneea (ptorigion)
- ochi uscat formă severă.

Alte cazuri în care Holoclar nu poate fi utilizat

Chiar dacă medicul dumneavoastră chirurg a luat deja o mică probă de celule de la nivelul limbului (o biopsie), necesară pentru a prepara medicamentul, este posibil să nu puteți urma tratamentul cu Holoclar. Aceasta este dacă biopsia nu este suficient de bună pentru prepararea Holoclar, dacă celulele nu pot fi cultivate în laborator sau dacă celulele cultivate nu îndeplinesc toate cerințele de calitate. Chirurgul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest lucru.

Copii și adolescenți

Până în prezent au fost tratați doar un număr foarte mic de copii și prin urmare nu este cunoscut dacă medicamentul poate fi utilizat în siguranță la copii sau cât de eficient ar putea fi el.

Probleme ale rinichilor și ficatului

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră chirurg înainte de a începe tratamentul, dacă aveți o afecțiune a ficatului sau rinichilor.

Holoclar împreună cu alte medicamente

Unele picături oftalmice conțin un conservant numit "clorură de benzalconiu". Acest ingredient poate deteriora celulele din care se prepară Holoclar. Nu folosiți picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu și/sau alți conservanți. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați, tratamentul cu acest medicament trebuie amânat.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Holoclar este administrat printr-o intervenție chirurgicală la ochi, iar aceasta vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Prin urmare, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje după ce vi s-a introdus în ochi Holoclar, până când chirurgul dumneavoastră vă spune că puteți face aceste lucruri în siguranță. Urmați cu atenție recomandările lui.

3. Cum se administrează Holoclar

Holoclar poate fi prescris și administrat numai de către un chirurg oftalmolog, într-un spital. Tratamentul cu Holoclar constă dintr-o procedură în două etape.

Vizita 1: Este efectuată biopsia

La prima vizită, chirurgul va efectua o biopsie, ceea ce înseamnă extragerea unei cantități foarte mici de țesut cu celule de la nivelul limbului (din ochiul dumneavoastră). Înainte de biopsie, chirurgul vă va administra picături oftalmice pentru anestezierea ochiului dumneavoastră, iar apoi va efectua procedura chirurgicală pentru recoltarea biopsiei. Acest biopsie va fi folosită ulterior pentru

prepararea Holoclar. După recoltarea biopsiei, chirurgul vă va prescrie o serie de antibiotice, pentru reducerea riscului de infecție.

Prepararea Holoclar durează câteva săptămâni.

Vizita 2: Implantarea Holoclar

La a doua vizită, chirurgul va:

- efectua anestezia ochiului dumneavoastră
- îndepărta porțiunea cicatrizată a corneei
- înlocui acea porțiune cu Holoclar

În ziua intervenției chirurgicale, chirurgul va efectua anestezia ochiul dumneavoastră, iar apoi va fixa marginile corneei dumneavoastră noi folosind suturi, pentru a se asigura că Holoclar rămâne fixat în poziție. Pleoapa dumneavoastră va fi ținută închisă cu bandă adezivă pentru o perioadă de trei zile, iar ochiul dumneavoastră va fi bandajat timp de 10 până la 15 de zile după implantare.

După intervenția chirurgicală vi se va prescrie un tratament cu medicamente pentru a asigura vindecarea completă: antibiotice pentru a reduce posibilitatea unei infecții și steroizi pentru a reduce

inflamarea și iritarea. Este **foarte** important să luați toate medicamentele prescrise de medicul dumneavoastră, deoarece în caz contrar este posibil ca Holoclar să nu își facă efectele. Vă rugăm să citiți prospectele medicamentelor care vă sunt prescrise, pentru mai multe informații despre aceste medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul cu Holoclar, adresați-vă chirurgului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse afectează ochiul, dintre care unele sunt cauzate de intervenția chirurgicală. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și dispar în săptămânile de după operație.

Reacțiile adverse cele mai grave sunt problemele cu corneea (erodare) și perforarea corneei, care se pot produce într-un interval de 3 luni de la implantarea Holoclar. Într-un astfel de caz, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră chirurg.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Inflamarea pleoapelor (blefarită)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Sângerarea în jurul locului operației, unde a fost introdus Holoclar
- Probleme cu corneea (erodare)
- Presiune crescută în interiorul ochiului (glaucom)
- Durere de ochi
- Inflamarea corneei

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Tulburări oculare - pleoapă lipicioasă, înroșirea ochilor, inflamarea ochiului, perforarea corneei și iritația ochilor
- Sensibilitate la lumină
- Creștere excesivă în jurul implantului (metaplazie)
- Infecție a corneei
- Ruperea suturilor
- Leșin
- Sângerare la nivelul pielii pleoapei

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă chirurgului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând

reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Holoclar

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C sau sub 15 °C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Holoclar se păstrează în ambalajul de oțel, în punga de plastic, până la intervenția chirurgicală.

Aceasta se face pentru a fi protejat de contaminare cu bacterii.

Holoclar nu trebuie iradiat sau sterilizat.

Deoarece acest medicament va fi folosit în timpul intervenției dumneavoastră chirurgicale, personalul spitalului este responsabil pentru păstrarea corectă a medicamentului înainte și în timpul utilizării sale, precum și pentru eliminarea corectă.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Holoclar

- Substanța activă constă din 300.000 - 1.200.000 din celulele dumneavoastră oculare vii, dintre care în medie 3,5% sunt celule stem. Fiecare centimetru pătrat de Holoclar conține 79.000 - 316.000 de celule.
- Sunt doi excipienți: unul este fibrina - un strat transparent cu rol de suport, utilizat pentru a menține intact Holoclar, celălalt este un lichid care conține aminoacizi, vitamine, săruri și glucide, pentru păstrarea celulelor în eprubetă, denumit Dulbecco's Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină.

Cum arată Holoclar și conținutul ambalajului

Holoclar este un strat de celule pentru implantarea în ochiul dumneavoastră. Celulele sunt menținute în viață într-un mic recipient steril. Medicamentul este introdus în mai multe straturi

de ambalaje care îl protejează de bacterii și mențin Holoclar la o temperatură stabilă timp de 36 de ore, dacă acesta este păstrat la temperatura camerei.

Fiecare ambalaj conține o doză de tratament individual, care este suficient de mare pentru a acoperi corneea dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A, Parma, 43122, Italia
Telefon: +39 0521 2791
Fax: +39 0521 774468
E-mail: info@chiesi.com

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

Polska

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Portugal

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 0161 4885555

Acest prospect a fost revizuit în.

Acest medicament a primit "aprobare condiționată". Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

RCP-ul complet va fi furnizat sub forma unui document separat, în ambalajul medicamentului.