

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup> transplantát

## 2. KVANTITATÍVNE A KVALITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

### 2.1 Všeobecný opis

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

### 2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Holoclar sa skladá z priesvitného kruhového plátu 300 000 až 1 200 000 živých autológnych epitelových buniek ľudskej rohovky (79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup>) vrátane priemerne 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálnych kmeňových buniek a prechodne proliferujúcich a terminálne diferencovaných buniek odvodených od kmeňových buniek, ktorý je pripojený k podpornej fibrínovej vrstve s priemerom 2,2 cm a uchováva sa v transportnom médiu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Transplantát.  
Priesvitný kruhový plát.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou jednostrannou alebo obojstrannou deficienciou limbálnych kmeňových buniek (definovaná ako prítomnosť povrchovej neovaskularizácie rohovky v aspoň dvoch kvadrantoch rohovky zahŕňajúcu strednú časť rohovky a výrazne znížená ostrosť videnia) v dôsledku fyzikálnych alebo chemických popálenín oka. Na biopsiu sa vyžaduje minimálne 1 – 2 mm<sup>2</sup> nepoškodeného limbu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Holoclar musí podať iba riadne vyškolený a kvalifikovaný chirurg a jeho použitie je obmedzené len na nemocnice.

#### Dávkovanie

Tento liek je určený iba na autológne použitie.

Množstvo podávaných buniek závisí od veľkosti (plochy v cm<sup>2</sup>) povrchu rohovky.

Každý prípravok Holoclaru obsahuje individuálnu liečebnú dávku s dostatočným počtom buniek na pokrytie celého povrchu rohovky. Odporúčaná dávka Holoclaru je 79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup>, čo zodpovedá 1 cm<sup>2</sup> lieku/cm<sup>2</sup> defektu. Každý prípravok Holoclaru je určený na jednorazové použitie. Liečba sa môže opakovať, ak to vyšetrujúci lekár považuje za indikované.

Po podaní by mal nasledovať vhodný plán antibiotickej a protizápalovej liečby podľa odporúčania lekára (pozri časť 4.4).

### Osobitné populácie

#### *Starší pacienti*

Údaje o použití Holoclaru v populácii starších pacientov sú obmedzené. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie (pozri časti 4.8 a 5.1).

#### *Poškodenie funkcie pečene a obličiek*

Údaje o použití Holoclaru u pacientov s poškodenou funkciou pečene a obličiek nie sú dostupné.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Holoclaru u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 18 rokov nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### Spôsob podávania

Na implantáciu.

Úplné technické podrobnosti o postupoch spojených s použitím Holoclaru sú uvedené vo vzdelávacej príručke.

#### *Biopsia*

Na výrobu Holoclaru je potrebná biopsia 1 – 2 mm<sup>2</sup> nepoškodeného limbu. Biopsia sa vykonáva pri lokálnej anestézii. Najprv sa urobí výplach povrchu oka s použitím sterilného vyváženého soľného roztoku na výplach oka. Potom sa spojovka oddelí od limbu, aby sa odhalilo miesto odberu vzorky z rohovky. Pomocou rezu 2 x 2 mm sa odoberie biopsia. Bioptický materiál sa umiestni do dodanej sterilnej testovacej skúmavky obsahujúcej transportné médium. Bioptický materiál sa musí doručiť výrobcovi do 24 hodín od odberu.

### Liečba po biopsii

Po biopsii sa musí podať vhodný režim profylaktickej antibiotickej liečby.

V niektorých prípadoch sa môže stať, že zdrojové limbálne kmeňové bunky pacienta neexpandujú alebo sa nesplnia kritériá na uvoľnenie lieku v dôsledku nedostatočnej kvality biopsie, charakteristík pacienta alebo chyby vo výrobe. Môže sa teda stať, že Holoclar nebude možné dodať. Chirurg o tom bude informovaný čo najskôr, aby mohol zvoliť pre pacienta alternatívnu liečbu.

#### *Implantácia*

Holoclar je určený výhradne na použitie na autológnu regeneráciu limbálnych kmeňových buniek v súlade so schválenou terapeutickou indikáciou. Má sa podať za aseptických podmienok s použitím peritómie limbu, podrytia spojovky a odstránenia fibrovaskulárneho tkaniva rohovky na prípravu lôžka defektu. Implantát sa následne vloží pod podrytú spojovku. Nadbytočná časť implantátu sa oreže a hrana sa pokryje spojovkou s použitím 2 alebo 3 stehov z vicrylu alebo hodvábu 8/0 tak, aby sa lézia fyzicky utesnila a aby sa upevnil implantát. Očné viečka sa udržiavajú zatvorené nad implantátom pomocou pásov Steri-Strip.

Holoclar sa vo všeobecnosti implantuje pod lokálnou retrobulbárnou alebo parabolbárnou anestéziou.

Na základe rozhodnutia chirurga sa môžu použiť aj iné anesteziologické postupy.

### Pooperačná liečba

Po implantácii sa musí podať vhodný režim lokálnej a systémovej protizápalovej a profylaktickej antibiotickej liečby.

Odporúča sa tento režim: odo dňa operácie počas 2 týždňov sa má podávať doxycyklín 100 mg tablety dvakrát denne (alebo amoxicilín 500 mg dvakrát denne) a prednizón perorálne v dennej dávke 0,5 mg/kg (do maximálnej dávky 25 mg) raz denne. Po 2 týždňoch sa má ukončiť podávanie systémových antibiotík a denná dávka prednizónu sa má znížiť na 0,25 mg/kg (maximálne 12,5 mg) raz denne počas 1 týždňa a následne na 0,125 mg/kg (maximálne 5,0 mg) raz denne počas nasledujúceho týždňa. Potom sa má táto liečba ukončiť.

Dva týždne po operácii sa má začať lokálna kortikosteroidová liečba pomocou očnej instilácie obsahujúcej 0,1 % dexametazónu bez konzervačných látok, pričom sa má podávať 1 kvapka trikrát denne počas 2 týždňov, potom sa má dávka znížiť na 1 kvapku dvakrát denne počas 1 týždňa a 1 kvapku raz denne počas ďalšieho týždňa. Ak zápal oka pretrváva, môže sa pokračovať v podávaní lokálnych kortikosteroidov.

Po implantácii musí nasledovať vhodný plán monitorovania.

Informácie o príprave Holoclaru a zaobchádzaní s ním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na hovädzie sérum a myšie bunky 3T3-J2.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Musia byť aplikované požiadavky na sledovateľnosť liekov na pokročilú bunkovú liečbu. Aby sa zabezpečila sledovateľnosť, názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta sa majú uchovávať po dobu 30 rokov.

#### Všeobecné informácie

Holoclar je autológný liek, ktorý sa za žiadnych okolností nesmie podávať nikomu inému ako darcovskému pacientovi.

Holoclar obsahuje smrteľne ožiarené myšie fibroblastové bunky 3T3 a môže obsahovať stopy fetálneho hovädzieho séra. Pacienti so známou precitlivenosťou na myši alebo fetálne hovädzie sérum sa nesmú liečiť (pozri časť 4.3).

Holoclar môže obsahovať potenciálne infikovaný biologický materiál, hoci riziko sa považuje za nízke a kontrolované vo výrobe.

#### Opatrenia pri používaní

Potenciálne komplikujúce faktory sú súčasná malpozícia očných viečok, zjazvenie spojoviek so skrátením prechodnej riasy, anestézia rohovky a/alebo spojovky alebo ťažká hypestézia, pterygium a ťažký syndróm suchého oka. Ak to je možné, súčasné problémy s očami sa majú odstrániť pred implantáciou Holoclaru.

U pacientov s akútnym zápalom alebo infekciou oka sa má zákrok odložiť až do zdokumentovaného vyliečenia, pretože zápal môže ohroziť úspešnosť liečby.

Súbežné použitie Holoclaru s očnými kvapkami obsahujúcimi benzalkónium-chlorid a/alebo iné konzervačné látky sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Postup podania Holoclaru zahŕňa použitie antibiotík a kortikosteroidov (pozri časť 4.2). Príslušné informácie o bezpečnosti si má lekár prečítať v súhrnoch charakteristických vlastností týchto liekov.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Nesmie sa používať očná instilácia obsahujúca benzalkóniumchlorid a/alebo iné konzervačné látky. Benzalkóniumchlorid (ako aj iné kvartérne amóniové zlúčeniny) je cytotoxický a očná instilácia s obsahom tejto konzervačnej látky môže poškodiť novo regenerovaný epitel rohovky. Nesmú sa používať ani iné cytotoxické látky.

Neboli hlásené žiadne interakcie medzi Holoclarom a liečbou po biopsii/pooperačnou liečbou odporúčanou v časti 4.2.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Holoclaru u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nie sú k dispozícii z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie a vzhľadom na požiadavku na pooperačnú farmakologickú liečbu je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Holoclaru počas gravidity.

##### Laktácia

Ako preventívne opatrenie sa Holoclar neodporúča implantovať počas laktácie.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch Holoclaru na fertilitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Holoclar má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje vzhľadom na chirurgickú povahu základného postupu implantácie. Po liečbe Holoclarom sa preto vedenie vozidla a obsluha strojov musia obmedziť a pacienti sa majú riadiť pokynmi svojho ošetrojúceho lekára.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce účinky sú perforácia rohovky a ulcerózna keratitída, ku ktorým môže dôjsť v priebehu 3 mesiacov od implantácie Holoclaru, a ktoré súvisia s nestabilitou epitelu rohovky, a vazovagálna synkopa vyskytujúca sa v prvý deň po operácii v dôsledku bolesti oka. Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú poruchy oka. Najčastejšie sa vyskytujúcou reakciou spojenou s chirurgickým zákrokom bolo krvácanie do spojovky (5 %), ktoré sa väčšinou objavuje v prvý deň po operácii, máva miernu intenzitu a zmizne v priebehu niekoľkých dní bez liečby.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s implantovaným Holoclarom. Nasledujúce kategórie sa používajú na zoradenie nežiaducich reakcií podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia rohovky	Menej časté
Poruchy nervového systému	Vazovagálna synkopa	Menej časté
Poruchy oka	Blefaritída	Veľmi časté
	Krvácanie do spojovky, krvácanie do oka, defekt epitelu rohovky, bolesť oka, glaukóm/zvýšený tlak vo vnútri oka, ulcerózna keratitída	Časté
	Priľnutie spojovky, spojková hyperémia, edém rohovky, perforácia rohovky, podráždenie oka, fotofóbia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Podkožné krvácanie	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Metaplázia implantátu	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pretrhnutie stehov	Menej časté

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Najčastejšími jednotlivými nežiaducimi reakciami nesúvisiacimi s chirurgickým zákrokom boli blefaritída (10,5 %) a defekt epitelu rohovky (3,5 %). Glaukóm (3,5 %) bol najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá sa považovala za súvisiacu s liečbou kortikosteroidmi (pozri časti 4.2 a 4.4). Hlásenia glaukómu zahŕňali nežiaduce reakcie týkajúce sa tlaku vo vnútri oka.

#### Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti Holoclaru u detí mladších ako 7 rokov a len obmedzené informácie u pacientov vo veku 8 – 17 rokov. U pediatrických pacientov zahrnutých do štúdií HLSTM01 (vek 13, 14 a 16 rokov) a HLSTM02 (vek 8 a 14 rokov) sa profil nežiaducich reakcií nelíšil od dospeléj populácie.

#### Starší pacienti

K dispozícii sú len obmedzené informácie o starších pacientoch (n = 12, vek > 65 rokov) a veľmi starých pacientoch (n = 2, vek 75 – 84 rokov).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, ostatné oftalmologiká, ATC kód: S01XA19

### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanizmus účinku Holoclaru je nahradenie epitelu rohovky a stratených limbálnych kmeňových buniek u pacientov, u ktorých bol limbus zničený v dôsledku popálenín oka. Počas reparačných procesov rohovky sa podané kmeňové bunky majú čiastočne rozmnožiť, diferencovať a migrovať s cieľom regenerovať epitel rohovky, a má sa z nich vytvoriť zásoba kmeňových buniek, ktoré môžu neustále regenerovať epitel rohovky.

Nevykonal sa konvenčné farmakodynamické štúdie s Holoclarom.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť lieku sa hodnotila v multicentrickej prípadovej nekontrolovanej retrospektívnej kohortovej štúdiu u 106 pacientov (štúdia HLSTM01) oboch pohlaví liečených pre prítomnosť stredne závažnej až závažnej deficiencie limbálnych kmeňových buniek (LSCD). Stredne závažná až závažná LSCD bola definovaná ako invázia povrchových novo vytvorených ciev aspoň v dvoch kvadrantoch na povrchu rohovky. Do primárnej analýzy účinnosti bolo zahrnutých celkom 104 pacientov vo veku 13 až 79 rokov (priemer 46,8 roka). V čase podania implantátu bolo priemerné trvanie stavu od úrazu 18 rokov (medián 10 rokov), pričom 99 % pacientov malo zákal rohovky a 90 % z nich malo vážne poškodené videnie (1/10 podľa Snellenovej tabuľky). Úspech zákroku sa hodnotil na základe prítomnosti stabilného epitelu rohovky (t. j. neprítomnosti defektov epitelu) bez výraznej recidívy neovaskularizácie (nie viac ako jeden kvadrant bez zahrnutia strednej časti rohovky) po 12 mesiacoch od zákroku. Bolo hlásených celkom 75 (72,1 %) prípadov liečby s úspešným výsledkom. Tieto výsledky sa potvrdili analýzou citlivosti, v ktorej povrchovú neovaskularizáciu hodnotil nezávislý posudzovateľ podľa zaslepených fotografií očí pacientov urobených pred implantáciou Holoclaru a po nej.

V rámci sekundárneho hodnotenia účinnosti sa vyhodnocovali aj ďalšie klinicky významné parametre.

Výrazne sa znížil podiel pacientov s príznakmi (bolesť, pálenie alebo fotofóbia) medzi obdobím pred operáciou (40 pacientov s aspoň jedným príznakom, 38,5 %) a jedným rokom po zákroku (12 pacientov, 11,5 %).

U päťdesiatjeden pacientov (49,0 %) došlo k zlepšeniu ostrosti videnia najmenej o jeden celý riadok v Snellenovej tabuľke (alebo o jednu kategóriu v prípade ťažko postihnutých pacientov). Podiel prípadov zlepšenia ostrosti videnia bol vyšší u pacientov bez jazvy v stróme rohovky (15/18 pacientov, 83,3 %) ako u pacientov so zjazvením (36/81 pacientov, 44,4 %). Keď sa kategorické hodnoty ostrosti videnia previedli do logaritmu minimálneho uhla rozlíšenia (LogMAR), v 47 % prípadov (40 z 85 pacientov s nechýbajúcimi hodnotami) došlo k zlepšeniu o 3 ekvivalenty Snellenovho riadku alebo väčšiemu.

Päťdesiatšesť pacientov podstúpilo po použití lieku keratoplastiku s úspešnosťou 42,1 % (N = 24) po jednom roku od transplantácie rohovky (t. j. so stabilným epitelom rohovky bez výraznej recidívy neovaskularizácie).

### Starší pacienti

Do štúdie HLSTM01 bolo zahrnutých celkom sedem pacientov (6,7 % študovanej populácie) vo veku 65 rokov alebo starších na začiatku štúdie. Ďalších sedem pacientov (24,1 %) bolo zahrnutých do štúdie HLSTM02. Hoci údaje z oboch štúdií sú obmedzené, pokiaľ ide o počet pacientov, úspešnosť v staršej populácii bola približne 70 % liečených prípadov. Táto úroveň účinnosti je podobná ako účinnosť pozorovaná u všetkých liečených pacientov dohromady.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Holoclarom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe deficiencie limbálnych kmeňových buniek v dôsledku popálenín oka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný postupom tzv. podmieneného schválenia. To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínosoch tohto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Liek sa implantuje lokálne.

Povaha a určené klinické použitie Holoclaru sú také, že konvenčné farmakokinetické štúdie o absorpcii, biotransformácii a eliminácii sa nevykonávajú. V imunohistochemickej analýze rohovky odobratej pri keratoplastike pacientov po liečbe Holoclarom sa preukázalo, že transplantované kmeňové bunky vytvorili normálnu vrstvu stratifikovaného epitelu rohovky, ktorý nemigruje ani nevstupuje do bazálnych štruktúr oka.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje o bezpečnosti boli obmedzené na testovanie tumorigenicity ľudských autológných bunkových kultúr *in vitro*. Tieto testy zahŕňali karyotyp buniek, bunkový rast na mäkkom agare a proliferáciu závislú od rastového faktora. V štúdiách *in vitro* sa nezistili žiadne dôkazy o raste nezávislom od ukotvenia, ktorý by nasvedčoval tumorigénemu potenciálu.

Bezpečnosť Holoclaru sa preukázala na základe výsledkov z dvoch retrospektívnych klinických štúdií.

Obvyklé predklinické štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity sa vzhľadom na povahu a zamýšľané klinické použitie autológneho lieku nepovažujú za relevantné.

# **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

Transportné médium (médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín).  
Fibrínová podporná vrstva.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne štúdie kompatibility s Holoclarom, preto sa tento liek nemá používať s inými liekmi v pooperačnom období, kým sa úplne neobnoví celistvosť epitelu rohovky. Medzi výnimky patria nelokálne profylaktické antibiotiká a kortikosteroidy v bezprostrednom pooperačnom období.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

36 hodín.

Holoclar sa musí použiť najneskôr do 15 minút od otvorenia primárneho obalu.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote od 15 °C do 25 °C.

Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

Nevystavujte žiareniu (napr. röntgenovému).

Nesterilizujte.

Oceľový primárny obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred bakteriálnou, plesňovou a vírusovou kontamináciou.



## 6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Holoclar sa dodáva ako jedna individuálna liečebná dávka v nádobke so skrutkovacím uzáverom. Každá nádobka obsahuje 3,8 cm<sup>2</sup> autológneho epitelu ľudskej rohovky pripojeného na fibrínovú podpornú vrstvu a pokrytého transportným médiom.

Obal je vložený do sekundárneho plastového obalu, ktorý je následne vložený do uzavretého sterilného plastového vrečka. Uzavreté vrečko je vložené do nesterilnej tepelne izolovanej schránky na prepravu orgánov s monitorom teploty. Tepelne izolovaná krabica je napokon vložená do uzatvárateľného prepravného vrečka na zips.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### *Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Tento liek obsahuje biologický materiál. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s Holoclarom majú prijať primerané preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranný odev a ochranu očí), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Holoclar je určený výhradne na autológne použitie. Pred implantáciou sa má dôkladne overiť totožnosť pacienta pomocou identifikácie pacienta/darcu v sprievodných dokladoch a na obale lieku.

Je potrebné vyhnúť sa akémukoľvek traseniu, otáčaniu alebo inému mechanickému namáhaniu obalu s Holoclarom.

Holoclar sa nesmie sterilizovať. Nádoba a uzáver sa majú dôkladne vizuálne skontrolovať, či nie sú poškodené. Ak je primárny obal Holoclaru poškodený, ak sa zmenil vzhľad lieku a/alebo, ak v ňom možno identifikovať viditeľné častice, liek sa nesmie používať a musí sa vrátiť výrobcovi. Ak sa teplota monitorovaná v izolovanej krabici líši od podmienok uchovávaní, obráťte sa na výrobcu.

Ďalšie informácie nájdete vo vzdelávacom materiáli.

### *Špeciálne opatrenia vzťahujúce sa na likvidáciu lieku*

Tento liek obsahuje potenciálne infikovaný biologický materiál. Pokiaľ ide o nepoužité lieky alebo odpadový materiál, majú sa dodržiavať miestne pokyny pre zaobchádzanie s materiálom ľudskeho pôvodu. S každým materiálom, ktorý bol v kontakte s Holoclarom (tuhý a tekutý odpad), sa má zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a má sa likvidovať v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s materiálom ľudskeho pôvodu.

### Náhodná expozícia

Musí sa zabrániť náhodnej expozícii Holoclaru. V prípade náhodnej expozície sa majú dodržiavať miestne pokyny pre zaobchádzanie s materiálmi ľudskeho pôvodu, ktoré môžu zahŕňať umývanie kontaminovanej pokožky a odstránenie kontaminovaného odevu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli byť v kontakte s Holoclarom, musia byť dekontaminované vhodným dezinfekčným prostriedkom.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.  
Via Glauco Gottardi 100  
41125 Modena  
Taliansko  
Telefón: +39 059 2058070  
Telefax: +39 059 2058115

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/987/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17/02/2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09/12/2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.

Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Taliansko

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.

Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Taliansko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
  - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Bezpečné a účinné používanie lieku si vyžaduje tieto dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika: Vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov s odbornými informáciami o vhodnom použití lieku a minimalizácii rizík, ktoré sa týkajú kľúčových aspektov:

- výberu pacientov,
- vysledovateľnosti pacientov a použitia identifikačných údajov,
- biopsie, implantátu a následnej starostlivosti,
- kontraindikovaného použitia očnej instilácie s obsahom benzalkóniumchloridu,
- rizika glaukómu a blefaritídy
- nabádania na zaradenie do registra,
- hlásenia podozrení na vedľajšie účinky.

Vzdelávací materiál by mal obsahovať aj vzdelávaciu príručku a program odbornej prípravy, ktorý bude zahŕňať overenie, či lekári pochopili poskytnutú odbornú prípravu.

Vzdelávací materiál pre pacientov a/alebo opatrovateľov týkajúci sa týchto kľúčových aspektov:

- kontraindikovaného použitia očnej instilácie s obsahom benzalkóniumchloridu,
- vedľajších účinkov liečby antibiotikami a kortikosteroidmi po transplantácii,
- informovania pacientov o registri,
- hlásenia podozrení na vedľajšie účinky.

#### **E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU**

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods.4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Nadnárodná multicentrická prospektívna otvorená nekontrolovaná intervenčná štúdia (HOLOCORE) na posúdenie účinnosti a bezpečnosti transplantácie autológnych kultivovaných limbálnych kmeňových buniek na účely obnovy epitelu rohovky u pacientov s deficienciou limbálnych kmeňových buniek v dôsledku popálenín oka	Posledná správa o prípade v rámci štúdie – marec 2023

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### UZATVÁRATEĽNÉ VRECKO NA ZIPS

#### 1. NÁZOV LIEKU

Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup> transplantát.

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Holoclar sa skladá z priesvitného kruhového plátu 300 000 až 1 200 000 živých autológnych epitelových buniek ľudskej rohovky (79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup>) vrátane priemerne 3,5 % (0,4 až 16 %) limfálnych kmeňových buniek a prechodne proliferujúcich a terminálne diferencovaných buniek odvodených od kmeňových buniek, ktorý je pripojený k podpornej fibrínovej vrstve s priemerom 2,2 cm a uchováva sa v transportnom médiu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Transportné médium (médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín).

Fibrínová podporná vrstva.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Transplantát

Každá nádobka obsahuje 3,8 cm<sup>2</sup> autológneho epitelu ľudskej rohovky pripojeného na fibrínovú podpornú vrstvu a ponoreného do transportného média.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jedno použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na implantáciu.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Potenciálne infikovaný biologický materiál.

Zaobchádzajte opatrne, vyhýbajte sa akémukoľvek traseniu, prevracaniu alebo inému mechanickému namáhaniu.



Iba na autológne použitie.

## **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: deň/mesiac/rok

Čas: hodina/minúta (CET)

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote od 15 °C do 25 °C.

Oceľový primárny obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred bakteriálnou, plesňovou a vírusovou kontamináciou.

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Nesterilizujte.

Nevystavujte žiareniu (napr. röntgenovému).

Každá šarža sa dodáva v tepelne izolovanej krabici na transplantáciu orgánov s regulovanou teplotou.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje potenciálne infikovaný biologický materiál. Nepoužitý liek alebo odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Holostem Terapie Avanzate s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Taliansko

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/987/001

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Č. šarže:

## **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

<Neaplikovateľné.>

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

<Neaplikovateľné.>

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### PLASTOVÉ VRECKO (TERCIÁRNE)

#### 1. NÁZOV LIEKU

Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup> transplantát

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Holoclar sa skladá z priesvitného kruhového plátu 300 000 až 1 200 000 živých autológnych epitelových buniek ľudskej rohovky (79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup>) vrátane priemerne 3,5 % (0,4 až 16 %) limfálnych kmeňových buniek a prechodne proliferujúcich a terminálne diferencovaných buniek odvodených od kmeňových buniek, ktorý je pripojený k podpornej fibrínovej vrstve s priemerom 2,2 cm a uchováva sa v transportnom médiu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Transportné médium (médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín)  
Fibrínová podporná vrstva.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Transplantát

Každá nádobka obsahuje 3,8 cm<sup>2</sup> autológneho epitelu ľudskej rohovky pripojeného na fibrínovú podpornú vrstvu a ponoreného do transportného média.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jedno použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na implantáciu.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Potenciálne infikovaný biologický materiál.

Zaobchádzajte opatrne, vyhýbajte sa akémukoľvek traseniu, prevracaniu alebo inému mechanickému namáhaniu.

Iba na autológne použitie.

## **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP: deň/mesiac/rok

Čas: hodina/minúta (CET)

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote od 15 °C do 25 °C.

Oceľový primárny obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred bakteriálnou, plesňovou a vírusovou kontamináciou.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Nesterilizujte.

Nevystavujte žiareniu (napr. röntgenovému).

Každá šarža sa dodáva v tepelne izolovanej schránke na transplantáciu orgánov s regulovanou teplotou.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje potenciálne infikovaný biologický materiál. Nepoužitý liek alebo odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Holostem Terapie Avanzate s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Taliansko

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/987/001

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Č. šarže:

Meno a priezvisko pacienta:

Dátum narodenia pacienta:

## **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

## **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

<Neaplikovateľné.>

## **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

<Neaplikovateľné.>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OBAL SO SKRUTKOVACÍM UZÁVEROM**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Holoclar

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

DÁTUM:

HODINA: (časové pásmo)

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Č. šarže:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Holostem Terapie Avanzate s.r.l.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm<sup>2</sup> transplantát

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho chirurga.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho chirurga. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Holoclar a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Holoclar
3. Ako sa Holoclar podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Holoclar uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

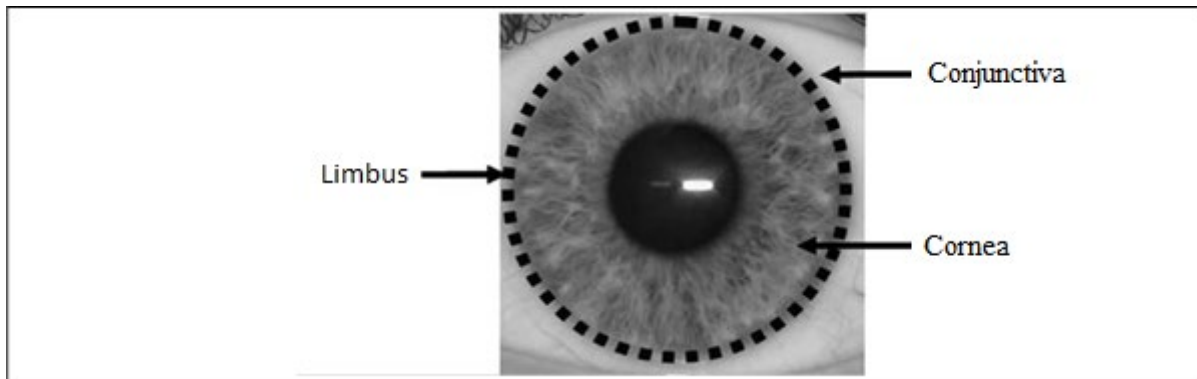
### 1. Čo je Holoclar a na čo sa používa

Holoclar je liek používaný ako náhrada poškodených buniek rohovky (priesvitná vrstva, ktorá pokrýva farebnú dúhovku v prednej časti oka) vrátane limbálnych buniek, ktoré za normálnych okolností pomáhajú udržať vaše oko zdravé.

Holoclar sa skladá z vrstvy vašich vlastných buniek, ktoré sa vypestovali (expandovali *ex vivo*) zo vzorky limbálnych buniek odobratých z vášho oka počas malého chirurgického zákroku nazývaného biopsia. Každý prípravok Holoclaru sa vyrába individuálne a je určený iba na jednorazovú liečbu, hoci liečby sa môžu opakovať. Bunky použité na výrobu Holoclaru sú známe ako autológne limbálne bunky:

- Výraz **autológny** znamená, že ide o vaše vlastné bunky.
- **Limbus** je časť oka. Je to okraj, ktorý obklopuje farebný stred (dúhovku) vášho oka. Na obrázku je zobrazené umiestnenie limbu vo vašom oku.
- Limbus obsahuje **limbálne bunky**, ktoré zvyčajne pomáhajú udržiavať vaše oko zdravé, pričom niektoré z nich sú **kmeňové bunky**, z ktorých môžu vzniknúť nové bunky. Tieto nové bunky môžu nahradiť poškodené bunky vo vašom oku.





Holoclar sa implantuje za účelom opravy poškodeného povrchu oka u dospelých. Keď je oko veľmi poškodené fyzikálnou alebo chemickou popáleninou, môže dôjsť k silnému zjazveniu a poškodeniu limbu. Poškodením limbu sa zastaví normálne hojenie, čo znamená, že poškodenie oka sa nikdy riadne neopraví.

Po odobratí určitého množstva zdravých limbálnych buniek sa v laboratóriu na podpornej vrstve fibrínu, vypestuje nová vrstva zdravého tkaniva, ktorá predstavuje bielkovinovú mriežku. Túto vrstvu tkaniva potom chirurg implantuje do poškodenej rohovky, čo oku pomôže normálne sa vyliečiť.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Holoclar

### **Holoclar nesmiete dostať:**

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na hovädzie sérum a myšie bunky.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako dostanete Holoclar, obráťte sa na svojho chirurga.

Holoclar sa pripravuje individuálne z vašich vlastných buniek tak, aby vyhovoval práve vám, a nesmie ho dostať nikto iný ako vy.

Ak máte akútnu infekciu oka alebo opuchnuté, červené (zapálené) oči, vašu liečbu je potrebné odložiť, kým sa neuzdravíte.

Pri výrobe Holoclaru sa používajú dve zložky zvieracieho pôvodu. Jednou je fetálne hovädzie sérum, ktoré pochádza z kráv a používa sa na pomoc rastu vašich buniek. Druhou zložkou je špeciálny druh inaktivovaných myších buniek, ktoré sa používajú na pestovanie vašich limbálnych buniek. Ak ste alergický na niektorú z týchto zložiek, nebudete môcť dostať tento liek (pozri vyššie v časti „Holoclar nesmiete dostať“).

Ak máte niektorý z nasledujúcich problémov s očami, mali by ste sa pred použitím tohto lieku vyliečiť:

- Nerovnosti očného viečka.
- Zjazvenie spojovky (ochranej vrstvy nad očným bielkom) s poškodením v mieste jej pripojenia na vnútornú stranu očných viečok (skrátene prechodnej riasy).
- Neschopnosť oka cítiť bolesť (anestézia rohovky alebo spojovky alebo hypestézia).
- Prerastenie spojovky cez rohovku (pterygium).
- Ťažký syndróm suchého oka.

### **Ďalšie prípady, keď sa Holoclar nemôže použiť**

Aj keď už chirurg odobral malú vzorku limbálnych buniek (biopsiu) potrebnú na výrobu lieku, je možné, že sa nebudete môcť liečiť Holoclarom. Stáva sa to vtedy, keď biopsia nie je dostatočne dobrá

na výrobu Holoclaru, keď sa v laboratóriu nepodarilo vypestovať bunky alebo keď vypestované bunky nespĺňajú všetky požiadavky na kvalitu. Váš chirurg vás o tom bude informovať.

### **Deti a dospelí**

Doteraz sa liečil len veľmi malý počet detí, takže nie je známe, či je použitie lieku u detí bezpečné, ani to, ako je účinný.

### **Problémy s obličkami a pečeňou**

Ak máte ochorenie obličiek alebo pečene, pred začiatkom liečby sa poraďte so svojim chirurgom.

### **Iné lieky a Holoclar**

Niektoré očné kvapky obsahujú konzervačnú látku nazývanú „benzalkóniumchlorid“. Táto zložka môže poškodiť bunky, z ktorých je Holoclar vyrobený. Nepoužívajte očné kvapky obsahujúce benzalkóniumchlorid ani iné konzervačné látky. Požiadajte svojho lekára alebo lekárniko o radu.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak dojčíte, liečba týmto liekom by sa mala odložiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Holoclar sa zavádza pomocou operácie oka, ktorá bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po zavedení Holoclaru do oka preto nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým vám chirurg nepovie, že to je bezpečné. Dôsledne dodržiujte jeho rady.

## **3. Ako sa Holoclar zavádza**

Holoclar môže predpísať a zaviesť jedine očný chirurg v nemocnici.

Liečba Holoclarom sa skladá z dvoch krokov.

### **1. návšteva: Biopsia**

Na prvej návšteve chirurg vykoná biopsiu, teda odobratie veľmi malého množstva tkaniva obsahujúceho limbálne bunky (z vášho oka). Pred biopsiou vám chirurg podá očné kvapky na anestéziu oka a chirurgicky odoberie biopsiu. Táto biopsia sa potom použije na výrobu Holoclaru. Po odbere biopsie vám chirurg predpíše antibiotickú liečbu na zníženie rizika infekcie. Výroba Holoclaru bude trvať niekoľko týždňov.

### **2. návšteva: Implantácia Holoclaru**

Na druhej návšteve chirurg:

- vykoná anestéziu vášho oka,
- odstráni zjazvený povrch rohovky,
- nahradí ho Holoclarom.

V deň operácie chirurg vykoná anestéziu vášho oka a potom pomocou stehov pripojí okraj vašej novej rohovky tak, aby Holoclar držal na svojom mieste. Vaše očné viečko bude prelepené páskou tri dni tak, aby zostalo zatvorené, a vaše oko bude 10 až 15 dní po implantácii obviazané.

Po operácii vám budú predpísané lieky na zabezpečenie úplného vyliečenia: antibiotiká na zníženie rizika infekcie a steroidy na zníženie opuchu a podráždenia. Je **veľmi** dôležité, aby ste užili všetky lieky, ktoré vám váš chirurg predpísal, pretože inak Holoclar nemusí fungovať.

Ďalšie informácie o jednotlivých liekoch, ktoré dostávate, nájdete v príslušných písomných informáciách pre používateľa týchto liekoch.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa liečby Holoclarom, opýtajte sa svojho chirurga.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov postihuje oko, pričom niektoré z nich sú dôsledkom operácie.

Väčšina vedľajších účinkov je mierna a zmizne v priebehu niekoľkých týždňov po operácii.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú problém s rohovkou (erózia) a perforácia rohovky, ktoré sa môžu vyskytnúť do 3 mesiacov od implantácie Holoclaru. V takom prípade sa obráťte na svojho chirurga.

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí

- Zápal očných viečok (blefaritída).

**Časté:** môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- Krvácanie v okolí miesta operácie, kde bol vložený Holoclar.
- Problémy s rohovkou (erózia).
- Zvýšený tlak v oku (glaukóm).
- Bolesť oka.
- Zápal rohovky.

**Menej časté:** môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- Poruchy oka – lepivosť očného viečka, krvou podliate oči, opuch oka, perforácia rohovky a podráždenie oka.
- Citlivosť na svetlo.
- Nadmerný rast okolo implantátu (metaplázia).
- Infekcia rohovky.
- Roztrhnutie stehov.
- Mdloby.
- Krvácanie z kože očného viečka.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho chirurga. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako sa Holoclar uchováva**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a nie nižšej ako 15 °C.

Neuchováajte v chladničke alebo mrazničke.

Až do operácie uchováajte Holoclar v ocelevej nádobke a v plastovom vrecku na ochranu pred kontamináciou baktériami.

Holoclar sa nesmie ožarovať ani sterilizovať.

Keďže tento liek sa použije pri vašej operácii, zamestnanci nemocnice sú zodpovední za správne uchovávanie lieku pred jeho použitím a počas neho, ako aj za správnu likvidáciu.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Holoclar obsahuje**

- Liečivo sa skladá z 300 000 – 1 200 000 vašich živých očných buniek, z ktorých priemerne 3,5 % sú kmeňové bunky. Každý štvorcový centimeter Holoclaru obsahuje 79 000 – 316 000 buniek.
- Obsahuje dve pomocné látky: jednou je fibrín – priesvitná podporná vrstva na zaistenie neporušenosti Holoclaru, druhou je tekutina obsahujúca aminokyseliny, vitamíny, soli a uhl'ovodíky potrebné na uchovanie buniek v liekovke s názvom médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín.

#### **Ako vyzerá Holoclar a obsah balenia**

Holoclar je vrstva buniek na implantáciu do vášho oka. Bunky sa uchovávajú živé v malom sterilnom obale. Liek je uložený vo viacerých vrstvách obalu, ktoré ho chránia pred baktériami a zaisťujú udržanie stabilnej teploty Holoclaru počas 36 hodín, ak sa uchováva pri izbovej teplote.

Každé balenie obsahuje individuálnu liečebnú dávku, ktorá je dostatočne veľká na pokrytie vašej rohovky.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.,  
Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Taliansko  
Telefón: +39 059 2058070  
Fax: +39 059 2058115

#### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa bude podľa potreby aktualizovať.

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.