

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Holoclar 79.000 – 316.000 celic/cm² ekvivalent živega tkiva

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ex vivo ekspandiran avtologen humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz prosojnega okroglega lističa s 300.000 do 1.200.000 viabilnimi celicami avtolognega humanega roženičnega epitelija (79.000 – 316.000 celic/cm²), kar vključuje povprečno 3,5 % (0,4 do 16 %) limbusnih matičnih celic in iz matičnih celic pridobljene prehodne celice ter dokončno diferencirane celice, pritrjene na podporno fibrinsko plast premera 2,2 cm. Vzdrževane so v transportnem gojišču.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

ekvivalent živega tkiva
prosojen, okrogel listič

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim pomanjkanjem limbusnih matičnih celic (opredeljeno s prisotnostjo površinske roženične neovaskularizacije v vsaj dveh roženičnih kvadrantih, z vpletenostjo osrednjega dela roženice in hudo okvarjeno ostrino vida), enostransko ali obojestransko, zaradi fizikalne ali kemične opekline očesa. Za biopsijo mora biti ohranjenega vsaj 1 – 2 mm² nepoškodovanega limbusa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je samo za avtologno uporabo.

Zdravilo Holoclar mora aplicirati ustrezno podučen in usposobljen kirurg, uporablja pa se lahko le v bolnišnici.

Odmerjanje

Količina celic, ki jih je treba aplicirati, je odvisna od velikosti površine roženice (površina v cm²). Vsak pripravek zdravila Holoclar vsebuje individualni odmerek za zdravljenje z zadostnim številom celic za pokrivanje celotne površine roženice. Priporočeni odmerek zdravila Holoclar je 79.000 – 316.000 celic/cm², kar ustreza 1 cm² zdravila/cm² okvare. Vsak pripravek zdravila Holoclar je namenjen za enkratno zdravljenje. Zdravljenje se lahko ponovi, če lečeči zdravnik presodi, da obstaja indikacija za to.

Aplikacijo mora spremljati ustrezen režim antibiotičnega in protivnetnega zdravljenja, kot ga priporoča zdravnik (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije *Starejši*

Podatki o uporabi zdravila Holoclar pri starejši populaciji so omejeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Okvarjeno delovanje jeter in ledvic

Podatkov o uporabi zdravila Holoclar pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in ledvic ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Holoclar pri otrocih in mladostnikih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe za implantiranje

Celovite tehnične podrobnosti o postopku, povezanim z uporabo zdravila Holoclar, so na voljo v izobraževalnem priročniku.

Biopsija

Za izdelavo zdravila Holoclar je treba z biopsijo odvzeti 1 – 2 mm² nepoškodovanega limbusa. Biopsija se opravi z uporabo topikalne anestezije. Oko se izpostavi lavaži površine očesa z uravnoteženo sterilno fiziološko raztopino za izpiranje očesa, nato pa sledi odlučanje veznice od limbusa, da se izpostavi mesto na roženici za odvzem vzorca. Za odvzem bioptičnega vzorca naredi vreznina 2 x 2 mm.

Bioptični vzorec se da v priloženo sterilno testno epruveto, ki vsebuje transportno gojišče. Izdelovalec mora bioptični vzorec prejeti v 24 urah po odvzemu.

Zdravljenje po biopsiji

Po biopsiji je treba bolniku dajati ustrezen režim profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja.

V nekaterih primerih je možno, da izvornih limbusnih matičnih celic bolnika ne bo mogoče ekspandirati ali da kriteriji za sprostitev zdravila zaradi slabe kakovosti biopsije, bolnikovih značilnosti ali napake v izdelavi, ne bodo izpolnjeni. V tem primeru se lahko zgodi, da zdravila Holoclar ne bo mogoče dobaviti. Kirurg bo o tem obveščen takoj, ko bo mogoče in bo moral poiskati drugo obliko zdravljenja za bolnika.

Implantacija

Zdravilo Holoclar je namenjeno samo za uporabo pri avtologni regeneraciji limbusnih matičnih celic skladno z odobreno terapevtsko indikacijo in ga je treba aplicirati v aseptičnih pogojih v povezavi z limbusno peritomijo, pripravo veznice in ekscizijo roženičnega fibrovaskularnega tkiva v smislu priprave ležišča okvare. Nato je treba implantat vstaviti pod pripravljeno veznico. Odvečni del vsadka se obreže, rob pa se prekrije z veznico in pritrdi z 2 ali 3 šivi iz vikrila ali svile 8/0, da se rana fizično zapre in implantat zavaruje. Veke se zaprejo preko vsadka s pomočjo trakov Steri-strip. Zdravilo Holoclar se načeloma vsadi v topikalni retrobulbarni ali parabolbarni anesteziji. Po presoji kirurga se lahko uporabijo drugi anesteziološki postopki.

Zdravljenje po operaciji

Po implantaciji je treba dajati ustrezen režim topikalnega in sistemskega protivnetnega in profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja.

Predlagan je naslednji režim: 2 tedna od dneva operacije je treba vsak dan dajati doksicilin 100 mg tablete dvakrat na dan (ali amoksisicilin 500 mg dvakrat na dan) in peroralni odmerek prednizona 0,5 mg/kg na dan (do največjega odmerka 25 mg). Po 2 tednih je treba zdravljenje s sistemskim antibiotikom prenehati, dnevni odmerek prednizona pa zmanjšati na 0,25 mg/kg (največ 12,5 mg) na dan za 1 teden, naslednji teden pa zmanjšati na 0,125 mg/kg (največ 5,0 mg) na dan, nato se z zdravljenjem preneha.

Dva tedna po operaciji je treba uvesti topikalno zdravljenje s kortikosteroidom deksametazonom 0,1 % kapljice za oko, ki ne vsebujejo konzervansa. Aplikira se 1 kapljico trikrat na dan za 2 tedna, nato se zmanjša na 1 kapljico dvakrat na dan za 1 teden in nato naslednji teden preide na 1 kapljico enkrat na dan. Topikalno dajanje kortikosteroida se lahko pri trdovratnem vnetju očesa nadaljuje.

Implantaciji mora slediti ustrezen načrt spremljanja.

Za podatke glede priprave in ravnanja z zdravilom Holoclar, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na goveji serum in celice 3T3-J2 glodalcev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Holoclar je avtologno zdravilo, ki se ga ne sme v nobenih okoliščinah dajati nikomur drugemu, kot bolniku dajalcu.

Zdravilo Holoclar vsebuje letalno obsevane fibroblastne celice 3T3 glodalca in lahko vsebuje sledove fetalnega govejega seruma. Bolnikov z znano preobčutljivostjo na mišji ali fetalni goveji serum se ne sme zdraviti (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Holoclar lahko vsebuje potencialno kužni biološki material. Vendar pa je tveganje ocenjeno kot majhno in se med izdelavo nadzoruje.

Previdnostni ukrepi za uporabo

Možni dejavniki za zaplete so: nepravilni položaj očesnih vek, brazgotina veznice s skrajšanjem forniksa, roženična ali veznična anestezija ali huda hipestezija, pterigij in hude oblike suhega očesa. Če je mogoče, je treba pred implantacijo zdravila Holoclar sočasne težave z očesom odpraviti.

Pri bolnikih z akutnim vnetjem ali okužbami očesa je treba počakati na dokumentirano okrevanje, saj lahko vnetje vpliva na uspeh zdravljenja.

Postopek apliciranja zdravila Holoclar vključuje uporabo antibiotikov in kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2). Za povezane informacije v zvezi z varnostjo naj zdravnik prebere Povzetek glavnih značilnosti za ta zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Uporabi kapljic za oko, ki vsebujejo benzalkonijev klorid in/ali druge konzervanse, se je treba izogniti. Benzalkonijev klorid (in druge kvarterne amonijeve spojine) je citotoksičen, zato lahko kapljice za oko, ki vsebujejo ta konzervans, poškodujejo na novo regeneriran roženični epitelij. Izogniti se je treba uporabi drugih citotoksičnih učinkovin.

O interakcijah med zdravilom Holoclar in zdravili, priporočenimi za zdravljenje po biopsiji in po operaciji, ki so omenjene v poglavju 4.2, niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Holoclar pri nosečnicah ni.

Ni razpoložljivih študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov in zaradi potrebnega farmakološkega zdravljenja po operaciji se je med nosečnostjo uporabi zdravila Holoclar bolje izogibati.

Dojenje

Iz previdnostnih razlogov se implantacija zdravila Holoclar med dojenjem ne priporoča.

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih zdravila Holoclar na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi narave kirurškega posega, potrebnega za implantacijo zdravila Holoclar, ima zdravilo pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato je treba po zdravljenju z zdravilom Holoclar vožnjo in upravljanje s stroji omejiti, bolnik pa mora upoštevati nasvet lečččega zdravnika.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejša neželena učinka sta perforacija roženice in ulcerozni keratitis, ki se lahko pojavita v 3 mesecih od implantacije zdravila Holoclar in sta povezana z nestabilnostjo roženičnega epitelija ter vazovagalna sinkopa v prvih dneh po operaciji zaradi bolečine v očesu. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so očesne bolezni. Najpogostejši neželeni učinek, povezan s kirurškim posegom, je bila krvavitev veznice (5 %), ki se je pojavila povečini v prvem dnevu po operaciji in je bila blage oblike. Izginila je v nekaj dneh brez zdravljenja.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jim implantirali zdravilo Holoclar, so navedeni v preglednici.

Za razvrstitev neželenih učinkov po pogostnosti so uporabljene naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba roženice	občasni
Bolezni živčevja	vazovagalna sinkopa	občasni
Očesne bolezni	blefaritis	zelo pogosti

	krvavitev v veznico, krvavitev v oko, okvara roženičnega epitelija, bolečina v očesu, glavkom/zvišan očesni tlak, ulcerozni keratitis	pogosti
	adhezija veznice, hiperemija veznice, edem roženice, perforacija roženice, draženje očesa, fotofobija	občasni
Bolezni kože in podkožja	podkožna krvavitev	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	metaplazija implantata	občasni
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	raztrganje šiva	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Blefaritis (10,5 %) in okvara roženičnega epitelija (3,5 %) sta bila najpogostejša posamična neželena učinka, ki nista bila povezana s kirurškim postopkom. Glavkom (3,5 %) je bil najpogostejši neželeni učinek, ki naj bi bil povezan z zdravljenjem s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Poročila o glavkomu so vključevala neželene učinke očesnega tlaka.

Pediatrična populacija

Ni informacij o varnosti zdravila Holoclar pri otrocih, starih do 7 let, pri bolnikih, starih 8 do 17 let, pa so informacije omejene. Pri pediatričnih bolnikih, vključenih v študiji HLSTM01 (starosti 13, 14 in 16 let) in HLSTM02 (starosti 8 in 14 let) se profil neželenih učinkov ni razlikoval od profila pri odrasli populaciji.

Starejši

Informacije pri starejših (n = 12, > 65 let starosti) in zelo starih bolnikih (n = 2, 75 do 84 let starosti) so omejene.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, druga zdravila za očesne bolezni, oznaka ATC: S01XA19

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Mehanizem delovanja zdravila Holoclar je nadomestitev roženičnega epitelija in izgubljenih limbusnih matičnih celic pri bolnikih, pri katerih je bil limbus uničen ob opeklini očesa. V postopku popravila roženice je namen apliciranih matičnih celic delno razmnoževanje, diferenciacija in migracija za potrebe regeneracije roženičnega epitelija pa tudi ohranjanje rezervoarja matičnih celic za zagotavljanje nenehne obnove roženičnega epitelija.

Običajnih farmakodinamičnih študij za zdravilo Holoclar niso opravili.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila so ocenili v multicentrični, nenadzorovani, retrospektivni kohortni študiji primerov pri 106 bolnikih (študija HLSTM01) obeh spolov, zdravljenih zaradi zmerne do hudega pomanjkanja limbusnih matičnih celic (LSCD - limbal stem cell deficiency). Zmerno do hudo LSCD so opredelili v skladu z neovaskularizacijo površine roženice v vsaj dveh kvadrantih. V primarno analizo učinkovitosti so bili skupaj vključeni 104 bolniki, stari med 13 in 79 leti (povprečno 46,8 let). V času apliciranja zdravila je bilo povprečno trajanje stanja od poškodbe 18 let (mediana 10 let), 99 % bolnikov je imelo motnjo roženice in 90 % jih je imelo hudo okvaro vida (1/10 ali manj po Snellenovi preglednici). Uspeh postopka so ocenili na podlagi prisotnosti stabilnega roženičnega epitelija (tj. odsotnosti epiteljskih okvar) brez znatnega ponovnega pojava neovaskularizacije (ne več kot en kvadrant brez vpletenosti osrednjega dela roženice) 12 mesecev po posegu. Za skupaj 75 (72,1 %) zdravljenj poročajo o uspešnem izidu. Te rezultate so potrdili v analizi občutljivosti, v kateri je površinsko neovaskularizacijo ocenil neodvisni ocenjevalec na anonimiziranih fotografijah oči bolnikov, narejenih pred implantacijo zdravila Holoclar in po njej.

Dodatni klinično pomembni parametri so bili ocenjeni kot sekundarna ocena učinkovitosti.

Delež bolnikov s simptomi (bolečina, opekline ali fotofobija) se je v enem letu po postopku (12 bolnikov; 11,5 %) značilno zmanjšal glede na obdobje pred operacijo (40 bolnikov z vsaj enim simptomom; 38,5 %).

Pri enainpetdesetih bolnikih (49,0 %) se je ostrina vida izboljšala za vsaj eno polno črto po Snellenovi preglednici (ali za eno kategorijo pri primerih s hudo okvaro). Delež bolnikov z izboljšano ostrino vida je bil višji pri tistih, ki niso imeli brazgotine roženične strome (15/18 bolnikov, 83,3 %), kot pri tistih z brazgotino (36/81 bolnikov, 44,4 %). Pri pretvorbi vrednosti kategorij za ostrino vida v logaritem najmanjšega kota ločljivosti (LogMAR - Minimum Angle of Resolution) je prišlo v 47 % primerih (40 od 85, pri katerih vrednosti niso manjkale) do izboljšanja, ki je bilo enako ekvivalentom 3 črt po Snellenovi preglednici ali več.

Pri sedeminpetdesetih bolnikih je bila eno leto po uporabi zdravila opravljena keratoplastika s stopnjo uspeha 42,1 % (N = 24) (tj. s stabilnim roženičnim epitelijem brez znatnega ponovnega pojava neovaskularizacije).

Starejši

V študijo HLSTM01 je bilo vključenih skupaj sedem bolnikov (6,7 % študijske populacije) z izhodiščno starostjo 65 let ali več; sedem dodatnih bolnikov (24,1 %) je bilo vključenih v študijo HLSTM02. Čeprav je bilo število oseb omejeno, podatki iz obeh študij kažejo na približno 70-odstotno stopnjo uspeha, pri zdravljenih primerih iz starejše populacije. Ta raven učinkovitosti je podobna tisti, ki so jo opazili pri splošni populaciji zdravljenih bolnikov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Holoclar za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje pomanjkanja limbusnih matičnih celic zaradi opeklin očesa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo se implantira lokalno.

Zaradi narave in nameravane klinične uporabe zdravila Holoclar običajne študije farmakokinetike glede absorpcije, biotransformacije in izločanja ne pridejo v poštev. Imunohistokemična analiza roženice, pridobljene s keratoplastiko pri bolnikih po zdravljenju z zdravilom Holoclar, je pokazala, da presajene izvirne celice vzpostavijo normalno plast večslojnega epitelija roženice, ki ne migrira in ne vdira v bazalne očesne strukture.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti so bili omejeni na testiranje tumorogenosti humanih avtolognih celičnih kultur *in vitro*. Testi so vključevali karotip celic, celično rast v gojišču mehkega agarja in od rastnega faktorja odvisno proliferacijo. Študije *in vitro* niso razkrile dokazov rasti, neodvisne od pritrdišča, kar bi kazalo na tumorogeni potencial.

Varnost zdravila Holoclar je dokazana z rezultati, pridobljenimi v dveh retrospektivnih kliničnih študijah.

Običajne predklinične študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvojne toksičnosti zaradi narave in nameravane klinične uporabe avtolognega zdravila niso relevantne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Transportno gojišče (D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) obogaten z L-glutaminom) fibrinska podpora

6.2 Inkompatibilnosti

Formalnih študij kompatibilnosti z zdravilom Holoclar niso opravili, zato tega zdravila ne smemo uporabljati z drugimi zdravili v obdobju po operaciji, dokler ni vzpostavljena popolna celovitost roženičnega epitelija. Izjeme vključujejo netopikalne antibiotike za profilakso in kortikosteroide v obdobju takoj po operaciji.

6.3 Rok uporabnosti

36 ur

Zdravilo Holoclar je treba aplicirati najkasneje 15 minut po odprtju primarne ovojnine.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi med 15 °C – 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Ne obsevajte (npr. z rentgenskimi žarki).

Ne sterilizirajte.

Primarni jekleni vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred bakterijsko, glivično in virusno kontaminacijo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Zdravilo Holoclar je na voljo kot en individualni odmerek zdravljenja v vsebniku z navojnim zamaškom. En vsebnik vsebuje 3,8 cm² avtolognega humanega roženičnega epitelija, pritrjenega na fibrinsko podporo in prekrita s transportnim gojiščem.

Vsebnik je položen v sekundarni plastični vsebnik, vse skupaj pa je zaprto v sterilni plastični vreči. Zaprta vreča je položena v nesterilno, toplotno izolirano škatlo za prevoz organov skupaj z merilcem temperature. Na koncu je toplotno izolirana škatla položena v transportno vrečo, ki se zatesni z zadrگو.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Holoclar je namenjeno izključno avtologni uporabi. Pred implantacijo je treba skrbno preveriti bolnikovo ime in ga primerjati z identifikacijo bolnika/darovalca na prevoznih listinah in na vsebniku z zdravilom.

Vsakršno tresenje, obračanje ali druge mehanske obremenitve vsebnika z zdravilom Holoclar je treba preprečiti.

Za več informacij preberite izobraževalno gradivo.

Zdravila Holoclar se ne sme sterilizirati. Skrbno vizualno preglejte vsebnik in zaporko, ali sta brezhibna. Če je primarni vsebnik zdravila Holoclar poškodovan, če je okvarjen vizualni izgled zdravila ali najdete vidne delce, zdravila ne smete uporabiti in ga morate vrniti izdelovalcu. Če izmerjene vrednosti temperature v izolirni škatli odstopajo od priporočenih pogojev shranjevanja, se posvetujte z izdelovalcem.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate vrniti izdelovalcu.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi Farmaceutici SPA
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija
telefon: +3905212791
telefaks: +390521 774468
e-pošta: info@chiesigroup.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/987/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17/02/2015
Datum zadnjega podaljšanja: 11/12/2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristimi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Za varno in učinkovito uporabo zdravila so nujni naslednji dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj:

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce, ki bo omogočalo usposabljanje za ustrezno uporabo zdravila in zmanjševanje tveganj ter ki bo zajemalo ključne elemente za:

- izbiro bolnikov
- sledljivost bolnikov in uporabo identifikatorjev
- biopsijo, implantacijo in nadaljnjo nego
- kontraindicirano uporabo kapljic za oči, ki vsebujejo benzalkonijev klorid
- tveganje za glavkom in blefaritis
- spodbujanje vključevanja v register
- poročanje o domnevnih stranskih učinkih

Izobraževalno gradivo mora zajemati tudi Priročnik za izobraževanje in program usposabljanja, ki bo vključeval potrditev zdravnikovega razumevanja omogočenega usposabljanja.

Izobraževalno gradivo za bolnike in/ali negovalce, ki bo obravnavalo naslednje ključne elemente:

- kontraindicirano uporabo kapljic za oči, ki vsebujejo benzalkonijev klorid
- neželene učinke zdravljenja po presaditvi z antibiotiki in kortikosteroidi
- obveščanje bolnikov o registru
- poročanje o stranskih učinkih

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Mednarodna, multicentrična, prospektivna, odprta, nekontrolirana intervencijska študija (HLSTM03) za ocenjevanje učinkovitosti in varnosti avtolognih kultiviranih presadkov iz limbusnih izvornih celic za obnovo epitelija roženice pri bolnikih s pomanjkanjem limbusnih izvornih celic zaradi očesnih opeklin.	Končno poročilo klinične študije december 2020

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VREČA, KI SE ZAPIRA Z ZADRGOM

1. IME ZDRAVILA

Holoclar 79.000 – 316.000 celic/cm² ekvivalent živega tkiva

Ex vivo ekspandiran avtologen humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz prosojnega okroglega lističa s 300.000 do 1.200.000 viabilnimi celicami avtolognega človeškega roženičnega epitelija (79.000 – 316.000 celic/cm²), kar vključuje povprečno 3,5 % (0,4 do 16 %) limbusnih matičnih celic in iz matičnih celic pridobljene prehodne celice ter dokončno diferencirane celice, pritrjene na podporno fibrinsko plast premera 2,2 cm.

Vzdrževane so v transportnem gojišču.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

transportno gojišče (D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) obogateno z L-glutaminom
fibrinska podpora

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

ekvivalent živega tkiva

En vsebnik vsebuje 3,8 cm² avtolognega človeškega roženičnega epitelija, pritrjenega na fibrinsko podporo in prekrita s transportnim gojiščem.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za implantiranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Potencialno kužni biološki material.

Z zdravilom ravnajte previdno in ga ne stresajte, ne obračajte in ne izpostavljajte drugim oblikam mehanskih obremenitev.

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: dan / mesec / leto
Ob uri: ura / minuta (CET)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi med 15 °C – 25 °C.
Primarni jekleni vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred bakterijsko, glivično in virusno kontaminacijo.
Ne zamrzujte.
Ne sterilizirajte.
Ne obsevajte (npr. z rentgenskimi žarki).
Vsaka serija je opremljena s toplotno izolirano škatlo za prevoz organov z nadzorom temperature.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate vrniti izdelovalcu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/987/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ŠTEVILKA SERIJE:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Navedba smiselno ni potrebna.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

< Navedba smiselno ni potrebna.>

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

PLASTIČNA VREČA (TERCIARNA)

1. IME ZDRAVILA

Holoclar 79.000 – 316.000 celic/cm² ekvivalent živega tkiva

Ex vivo ekspandiran avtologen humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz prosojnega okroglega lističa s 300.000 do 1.200.000 viabilnimi celicami avtolognega humanega roženičnega epitelija (79.000 – 316.000 celic/cm²), kar vključuje povprečno 3,5 % (0,4 do 16 %) limbusnih matičnih celic in iz matičnih celic pridobljene prehodne celice ter dokončno diferencirane celice, pritrjene na podporno fibrinsko plast premera 2,2 cm.

Vzdrževane so v transportnem gojišču.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

transportno gojišče ((D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) obogateno z L-glutaminom
fibrinska podpora

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

ekvivalent živega tkiva

En vsebnik vsebuje 3,8 cm² avtolognega humanega roženičnega epitelija, pritrjenega na fibrinsko podporo in prekritega s transportnim gojiščem.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za implantiranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Potencialno kužni biološki material.

Z zdravilom ravnajte previdno in ga ne stresajte, ne obračajte in ne izpostavljajte drugim oblikam mehanskih obremenitev.

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: dan / mesec / leto
Ob uri: ura / minuta (CET)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi med 15 °C – 25 °C.
Primarni jekleni vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred bakterijsko, glivično in virusno kontaminacijo.
Ne zamrzujte.
Ne sterilizirajte.
Ne obsevajte (npr. z rentgenskimi žarki).
Vsaka serija je opremljena s toplotno izolirano škatlo za prevoz organov z nadzorom temperature.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate vrniti izdelovalcu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/987/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ŠTEVILKA SERIJE:
Ime in priimek bolnika:
Rojstni datum bolnika:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Navedba smiselno ni potrebna.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

< Navedba smiselno ni potrebna.>

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VSEBNIK Z NAVOJNIM ZAMAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Holoclar

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

DATUM:

URA: (časovni pas)

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

ŠTEVILKA SERIJE:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Holoclar 79.000 – 316.000 celic/cm² ekvivalent živega tkiva

Ex vivo ekspandiran avtologni humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s kirurgom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s kirurgom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

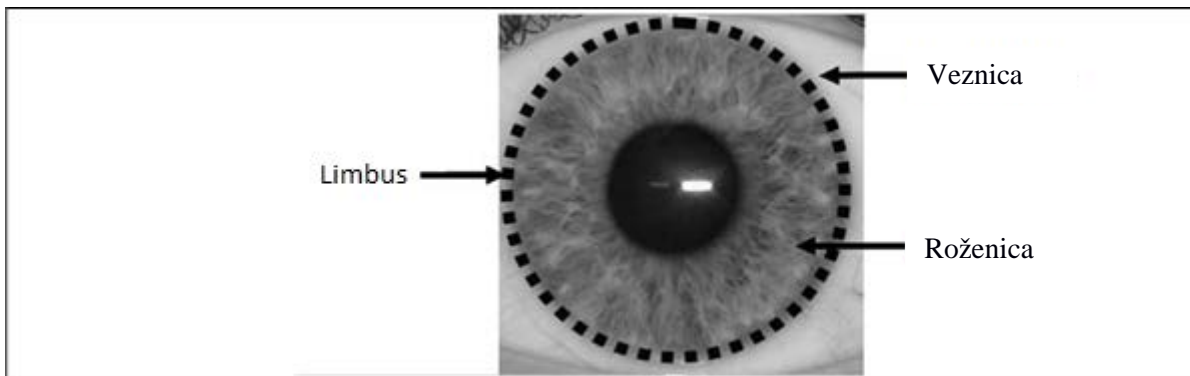
1. Kaj je zdravilo Holoclar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Holoclar
3. Kako se daje zdravilo Holoclar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Holoclar
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Holoclar in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Holoclar je zdravilo, ki se uporablja za nadomestitev poškodovanih roženičnih celic. Roženica je prosojna plast, ki prekriva obarvano šarenico na sprednjem delu očesa, vključno z limbusnimi celicami, ki običajno pomagajo ohranjati vaše oko zdravo.

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz plasti vaših lastnih celic, ki so bile vzgojene (ekspandirane *ex vivo*) iz vzorca limbusnih celic, ki jih zdravnik vzame iz vašega očesa s pomočjo majhnega kirurškega postopka, ki se imenuje biopsija. Vsak pripravek zdravila Holoclar je narejen posebej in je namenjen samo za enkratno zdravljenje, vendar pa se lahko zdravljenje ponovi. Celice, ki se uporabijo za izdelavo zdravila Holoclar, se imenujejo avtologne limbusne celice.

- **Avtologno** pomeni, da gre za vaše lastne celice.
- **Limbus ali roženični rob** je del očesa. To je obroč, ki obkroža obarvano sredino (šarenico) očesa. Na sliki je prikazano, kje v očesu je limbus.
- Limbus vsebuje **limbusne celice**, ki običajno pomagajo ohranjati oko zdravo. Nekatere med njimi so **matične celice**, ki lahko tvorijo nove celice. Te nove celice lahko nadomestijo poškodovane celice v očesu.



Zdravilo Holoclar se vsadi z namenom, da popravi poškodovano površino očesa pri odraslih. Pri hudih poškodbah očesa zaradi fizikalnih ali kemijskih opeklin lahko pride do močnega brazgotinjenja in poškodovanja limbusa. Poškodba limbusa ustavi običajno celjenje, kar pomeni, da se poškodba očesa nikoli prav ne popravi.

Z odvzemom nekaj zdravih limbusnih celic se v laboratoriju vzgoji nova plast zdravega tkiva na podporni fibrinski plasti, beljakovinskem ogrodju. Kirurg nato to plast tkiva vsadi v poškodovano roženico, kar očesu pomaga pri normalnem celjenju.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Holoclar

Zdravila Holoclar vam ne smejo dati:

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na goveji serum in mišje celice.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Holoclar, se posvetujte s kirurgom.

Zdravilo Holoclar je pripravljeno posebej za vas iz vaših lastnih celic, zato se ga ne sme uporabiti za nikogar drugega.

Če imate akutno okužbo očesa ali oteklo, rdeče (vneto) oko, je treba z zdravljenjem počakati, dokler ne okrevate.

Pri izdelavi zdravila Holoclar se uporabita dve živalski sestavini. Ena je fetalni goveji serum iz krav, ki pomaga pri rasti vaših celic. Druga sestavina je posebna vrsta inaktiviranih mišjih celic, ki se uporablja za gojenje limbusnih celic. Če ste alergični na katero koli od teh sestavin, tega zdravila ne boste smeli dobiti (glejte zgoraj pod naslovom »Zdravila Holoclar vam ne smejo dati«).

Če imate katero od naslednjih težav z ocesom, je treba te težave pred uporabo zdravila odpraviti:

- nepravilnosti vek
- brazgotine veznice (zaščitne plasti, ki prekriva beli del očesa) s poškodbo predela, kjer veznica prehaja v notranjost očesnih vek (skrajšanje forniksa)
- nezmožnost zaznavanja bolečine v očesu (anestezija ali hipestezija roženice ali veznice);
- rast veznice čez roženico (ptorigij)
- huda oblika suhega očesa

Drugi razlogi, zakaj se zdravila Holoclar ne more uporabiti

Četudi je kirurg že naredil biopsijo, se pravi odvzel majhen vzorec limbusnih celic, ki je potreben za gojenje zdravila, se morda z zdravilom Holoclar ne boste mogli zdraviti. To se lahko zgodi v primeru, ko odvzeti delec očesnega tkiva ni dovolj dober za izdelavo zdravila Holoclar, pa tudi ko celic v

laboratoriju ni mogoče vzgojiti, ali če vzgojene celice ne izpolnjujejo vseh zahtev po kakovosti. Vaš kirurg vas bo o tem obvestil.

Otroci in mladostniki

Do sedaj je bilo zdravljeno le majhno število otrok, zato ni znano, ali je uporaba zdravila pri otrocih varna in kako učinkovita je.

Težave z ledvicami in jetri

Če imate bolezen jeter ali ledvic, se pred začetkom zdravljenja pogovorite s svojim kirurgom.

Druga zdravila in zdravilo Holoclar

Nekatere kapljice za oko vsebujejo konzervans, imenovan benzalkonijev klorid. Ta sestavina lahko poškoduje celice, ki sestavljajo zdravilo Holoclar. Ne uporabljajte kapljic, ki vsebujejo benzalkonijev klorid in/ali druge konzervanse. Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, je treba odložiti zdravljenje s tem zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Holoclar se vsadi v oko s pomočjo kirurškega posega, kar vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zato ne smete voziti po tem, ko vam v oko vsadijo zdravilo Holoclar, dokler vam kirurg ne pove, da je to varno. Natančno upoštevajte kirurogov nasvet.

3. Kako se daje zdravilo Holoclar

Zdravilo Holoclar lahko predpiše in aplicira le očesni kirurg v bolnišnici. Zdravljenje z zdravilom Holoclar je dvostopenjski postopek.

1. obisk: Biopsija

Ob prvem obisku bo kirurg opravil biopsijo, kar pomeni, da vam bo odstranil zelo majhen košček tkiva, ki vsebuje limbusne celice (iz očesa). Pred biopsijo vam bo kirurg dal kapljice za oko, s katerimi bo oko omrtvičil. Nato bo naredil biopsijo. Iz tkiva, pridobljenega na ta način, se bo nato

naredilo zdravilo Holoclar. Po biopsiji vam bo kirurg predpisal antibiotik, s katerim bo zmanjšal možnost za okužbo.

Do izdelave zdravila Holoclar bo minilo nekaj tednov.

2. obisk: Vsaditev zdravila Holoclar

Ob drugem obisku vam bo kirurg:

- omrtvičil oko
- odstranil zabrazgotinjeno površino roženice
- jo zamenjal z zdravilom Holoclar

Na dan operacije vam bo kirurg omrtvičil oko in s šivi pritrdil novo roženico, da bo preprečil premikanje zdravila Holoclar. Veke na operiranem očesu bodo zlepljene skupaj s pomočjo posebnega lepilnega traku še tri dni po posegu, preko očesa pa boste še 10 do 15 dni po posegu nosili obvezo.

Po posegu vam bodo predpisali zdravila, da bi zagotovili popolno okrevanje: antibiotike za zmanjšanje možnosti okužbe in steroide za zmanjšanje otekline in draženja. **Zelo** pomembno je, da jemljete vsa zdravila, ki vam jih kirurg predpiše, sicer se lahko zgodi, da zdravilo Holoclar ne bo delovalo. Za nadaljnje informacije o teh zdravilih preberite navodila za uporabo posameznih zdravil, ki jih prejimate.

Če imate dodatna vprašanja o zdravljenju z zdravilom Holoclar, se posvetujte s kirurgom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov zadeva oko, nekatere pa povzroči tudi operacija. Večina neželenih učinkov je blaga in izginejo v nekaj tednih po operaciji.

Najresnejši neželeni učinki so težave z roženico (erozija) in perforacija roženice, ki se lahko pojavi v 3 mesecih po vsaditvi zdravila Holoclar. V tem primeru se obrnite na kirurga.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- vnetje očesnih vek (blefaritis)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- krvavitev okoli mesta operacije, kjer je bilo vstavljeno zdravilo Holoclar
- težave z roženico (erozija)
- zvišan očesni tlak (glavkom)
- bolečina v očesu
- vnetje roženice

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- očesne motnje – lepljiva očesna veka, podplute oči, otekline oči, perforacija roženice in draženje očesa
- občutljivost na svetlobo
- spremenjena rast celic okoli vsadka (metaplazija)
- okužba roženice
- pretrganje šivov
- omedlevica
- krvavitev iz kože očesne veke

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s kirurgom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na

nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Holoclar

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in nad 15 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Do operacije shranjujte zdravilo Holoclar v jeklenem vsebniku v plastični vrečici. To je za zagotovitev zaščite pred kontaminacijo z bakterijami.

Zdravila Holoclar se ne sme obsevati ali sterilizirati.

Ker se zdravilo uporablja med operacijo, je za pravilno shranjevanje zdravila pred uporabo in med njo ter za pravilno odstranjevanje odgovorno osebje bolnišnice.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Holoclar

- Zdravilna učinkovina je sestavljena iz 300.000 – 1.200.000 vaših živih očesnih celic, od katerih je povprečno 3,5 % matičnih celic. En kvadratni centimeter zdravila Holoclar vsebuje 79.000 – 316.000 celic.
- Pomožni snovi sta dve: ena je fibrin – prosojna podporna plast, ki zagotavlja nepoškodovanost zdravila Holoclar, druga pa je tekoča in vsebuje aminokislino, vitamine, soli in ogljikove hidrate, s pomočjo katerih se celice shranijo v viali in se imenuje D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium), gojišče za celice, obogateno z L-glutaminom.

Izgled zdravila Holoclar in vsebina pakiranja

Zdravilo Holoclar je plast celic za vsaditev v oko. Celice se ohranjajo žive v majhnem sterilnem vsebniku. Zdravilo je pakirano v številne plasti zaradi zaščite pred bakterijami in pa

zaradi zagotavljanja zdravilu Holoclar 36 ur stabilne temperature - pod pogojem, da je shranjeno na sobni temperaturi.

Eno pakiranje vsebuje odmerek za posamezno zdravljenje, ki je dovolj velik za prekritje roženice.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A, Parma, 43122, Italija
telefon: +39 0521 2791
faks: +39 0521 774468
E-pošta: info@chiesi.com

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

(Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila bo podan kot ločen dokument v pakiranju zdravila.)