

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Holoclar 79 000–316 000 celler/cm² levande vävnadsersättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Ex vivo-expanderade autologa humana korneala epitelceller som innehåller stamceller.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Holoclar består av ett transparent cirkelformigt ark av 300 000 till 1 200 000 viabla autologa humana korneala epitelceller (79 000–316 000 celler/cm²), inklusive i genomsnitt 3,5 % (0,4 till 16 %) limbala stamceller, celler, härstammande från stamceller, i en övergående proliferationsfas (transient amplifying cells) samt terminalt differentierade celler, fästade på ett stödjande fibrinskikt med en diameter på 2,2 cm och förvarade i transportmediet.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Levande vävnadsersättning.
Transparent, cirkelformigt ark.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med måttlig till svår brist på limbala stamceller (definierat som förekomst av yttlig kärlnybildning i minst två av korneas kvadranter, involverad central kornea, och kraftigt nedsatt synskärpa), unilateral eller bilateral, på grund av brännskada eller kemiskt orsakad brännskada i ögat. Minst 1–2 mm² oskadad limbus krävs för biopsi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Holoclar ska administreras av en kvalificerad kirurg med ändamålsenlig utbildning och får endast användas på sjukhus.

Dosering

Detta läkemedel är endast avsett för autolog användning.

Mängden celler som ska administreras beror på storleken (yta i cm²) av den korneala ytan.

Varje beredning av Holoclar innehåller en individuell behandlingsdos med ett tillräckligt antal celler för att täcka hela korneas yta. Den rekommenderade dosen av Holoclar är 79 000–316 000 celler/cm², vilket motsvarar 1 cm² produkt/cm² av defekt. Varje preparat av Holoclar är avsett som en engångsbehandling. Behandlingen kan upprepas om det anses lämpligt av behandlande läkare. Administreringen bör följas av ett lämpligt antibiotika och antiinflammatoriskt behandlingsschema, enligt rekommendation av läkaren (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Data om användningen av Holoclar hos äldre är begränsade. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns inga tillgängliga data om användningen av Holoclar till patienter med nedsatt lever- och njurfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Holoclar för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. För tillfället tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

För implantation.

Fullständiga tekniska uppgifter om procedurerna i samband med användningen av Holoclar finns i utbildningshandboken.

Biopsi

För tillverkningen av Holoclar krävs en biopsi på 1 – 2 mm² av oskadad limbus. Biopsin tas under lokalbedövning. Ögats yta sköljs med steril fysiologisk saltlösning för ögonsköljning varefter konjunktivan lossas från limbus för att exponera provtagningsstället på kornean. Ett snitt på 2 x 2 mm görs för att ta biopsin. Biopsin placeras i det sterila provröret som medföljer och innehåller transportmedium. Biopsin måste tas emot av tillverkaren inom 24 timmar från provtagningen.

Behandling efter biopsin

Efter biopsin måste en lämplig profylaxregim med antibiotikabehandling sättas in.

I vissa fall kan det vara möjligt att patientens limbala stamceller som används som källa inte går att expandera eller att kvalitetskriterierna inte uppfylls på grund av dålig biopsikvalitet, patientegenskaper eller misslyckad tillverkning. Därför kan det hända att Holoclar inte kan levereras. Kirurgen informeras så tidigt som möjligt under processen och bör då välja en alternativ behandling för patienten.

Implantation

Holoclar är endast avsett att användas för generering av autologa stamceller i enlighet med den godkända terapeutiska indikationen och ska administreras under aseptiska förhållanden i samband med limbal peritomi, frigörande av konjunktivan och avlägsnande av fibrovaskulär vävnad från korneas yta som förberedelse för vävnadsersättningen. Därefter anpassas vävnaden till den frigjorda konjunktivan. Överskjutande delar avlägsnas och kanten täcks med konjunktiva med hjälp av 2 eller 3 stygn (suturer) av vicryl eller silke 8/0 för att försluta lesionen och skydda vävnadsersättningen. Ögonlocken hålls slutna över vävnaden med ett Steri-Strip-förband.

Holoclar implanteras vanligtvis under retrobulbär eller parabolbär lokalbedövning. Andra bedövningsprocedurer kan användas enligt kirurgens val.

Postoperativ behandling

Efter implantation måste en lämplig regim med topikal och systemisk antiinflammatorisk och profylaktisk antibiotikabehandling sättas in.

Följande regim föreslås: doxycyklin 100 mg tabletter två gånger dagligen (eller amoxicillin 500 mg två gånger dagligen) och prednison peroralt med en daglig dos på 0,5 mg/kg (upp till en maximal dos på 25 mg) per dag ska administreras från operationsdagen i 2 veckors tid. Efter 2 veckor ska administreringen av systemiska antibiotika stoppas och den dagliga dosen av prednison ska trappas ned till 0,25 mg/kg (maximalt 12,5 mg) per dag i 1 vecka, till 0,125 mg/kg (maximalt 5,0 mg) per dag under den följande veckan och sedan stoppas.

Två veckor efter operationen ska en topikal kortikosteroidbehandling startas med dexametason 0,1 % ögondroppar utan konserveringsmedel, 1 droppe tre gånger per dag i 2 veckor, sedan sänkt till 1 droppe två gånger dagligen i 1 vecka och 1 droppe en gång dagligen i ytterligare en vecka. Den topikala kortikosteroiden kan behållas vid långvarig ögoninflammation.

Implantationen måste följas av ett lämpligt övervakningsschema.

Anvisningar om beredning och hantering av Holoclar finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot bovint serum och murina 3T3-J2-celler.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn, tillverkningsnummer och namnet på den behandlade patienten förvaras under 30 år.

Allmänt

Holoclar är en autolog produkt och får under inga omständigheter administreras till någon annan än donatorpatienten.

Holoclar innehåller letalt bestrålade murina 3T3-fibroblastceller och kan innehålla spår av fetalt bovint serum. Patienter med en bekräftad känslighet mot mus eller fetalt bovint serum får inte behandlas (se avsnitt 4.3).

Holoclar kan innehålla potentiellt infekterat biologiskt material. Risken anses dock som låg och kontrollerad vid tillverkningen.

Försiktighetsåtgärder för användning

Samtidig felaktig ögonlocksposition, konjunktival ärrbildning med fornixförkortning, korneal anestesi och/eller konjunktival anestesi eller svår hypoestesi, pterygium och mycket torrt öga är potentiella komplicerande faktorer. När så är möjligt ska samtidiga ögonproblem korrigeras innan Holoclar implanteras.

Patienter med akut ögoninflammation eller infektioner bör inte behandlas förrän efter dokumenterat tillfrisknande eftersom inflammation kan ha en negativ påverkan på behandlingens resultat.

Samtidig användning av Holoclar med ögondroppar som innehåller bensalkoniumklorid och / eller andra konserveringsmedel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

I proceduren för Holoclar-administrering ingår användningen av antibiotika och kortikosteroider (se avsnitt 4.2). För relevant säkerhetsinformation, bör läkaren konsultera produktresumén för dessa läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Ögondroppar som innehåller bensalkoniumklorid, och/eller andra konserveringsmedel, måste undvikas. Bensalkoniumklorid (liksom andra kvartära ammoniumföreningar) är cytotoxiskt och ögondroppar som innehåller detta konserveringsmedel kan skada det nyligen regenererade korneala epitelet. Andra cytotoxiska medel måste undvikas.

Inga interaktioner mellan Holoclar och behandlingen efter biopsin/efter operationen som föreslås i avsnitt 4.2 har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Holoclar hos gravida kvinnor.

Djurstudier är inte tillgängliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd, och med hänsyn till kravet på postoperativ läkemedelsbehandling, bör man undvika användning av Holoclar under graviditet.

Amning

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte implantation av Holoclar under amning.

Fertilitet

Inga kliniska data är tillgängliga om effekterna av Holoclar på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Holoclar har en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av det kirurgiska ingreppet för implantationen. Efter behandling med Holoclar måste därför framförande av fordon och användning av maskiner begränsas och patienter bör följa den behandlande läkarens råd.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna är korneal perforation och ulcerös keratit, vilka kan uppkomma inom 3 månader efter Holoclar-implantationen och är relaterade till instabilitet i det korneala epitelet, och vasovagal synkope som uppkommer den första dagen efter operationen på grund av ögonsmärta. De vanligaste biverkningarna är ögonstörningar. Den vanligaste reaktionen i samband med operationen var konjunktival hemorragi (5 %) vilket oftast uppkommer under den första dagen efter operationen och tenderar att ha en lindrig intensitet och försvinner inom några dagar utan behandling.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats för patienter som implanterats med Holoclar anges i tabellen. Följande kategorier används för att rangordna biverkningarna enligt frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna inom varje frekvensgrupp presenteras i ordning enligt fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Korneal infektion	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Vasovagal synkope	Mindre vanliga
Ögon	Blefarit	Mycket vanliga
	Konjunktival hemorragi, ögonhemorragi, korneal epiteldefekt, ögonsmärta, glaukom/intraokulär tryckökning, ulcerös keratit	Vanliga
	Konjunktival adhesion, konjunktival hyperemi, kornealt ödem, korneal perforation, ögonirritation, fotofobi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Subkutan hemorragi	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Metaplasi av implantatet	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Suturruptur	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda tryckökningar

Blefarit (10,5 %), och korneal epiteldefekt (3,5 %) var de vanligaste enskilda biverkningarna som inte var relaterade till själva operationen. Glaukom (3,5 %) var den vanligaste biverkningen som ansågs vara relaterad till kortikosteroidbehandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Rapporter om glaukom inkluderade biverkningar som intraokulärt tryck.

Pediatrik population

Det finns ingen information om säkerheten för Holoclar till barn upp till 7 års ålder och endast begränsad information för patienter som är 8 till 17 år. De pediatrika patienter som ingick i studierna HLSTM01 (ålder 13, 14 och 16 år) och HLSTM02 (ålder 8 och 14 år) hade samma biverkningsprofil som den vuxna populationen.

Äldre

Det finns endast begränsad information för äldre (n=12, >65 år) och mycket gamla (n= 2, 75–84 år) patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, övriga medel vid ögonsjukdomar, ATC-kod: S01XA19

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Verkningsmekanismen för Holoclar är att ersätta kornealt epitel och förlorade limbala stamceller hos patienter där limbus har förstörts på grund av brännskador i ögat. Under den korneala reparationsprocessen är det meningen att de administrerade stamcellerna partiellt ska mångfaldigas, differentieras och migrera för att regenerera kornealt epitel, såväl som upprätthålla en reservoar av stamceller som kontinuerligt kan regenerera det korneala epitelet.

Några konventionella farmakodynamiska studier för Holoclar har inte utförts.

Klinisk effekt och säkerhet

Läkemedlets effektivitet har utvärderats i en multicenter-, fallserie-, icke-kontrollerad, retrospektiv kohortstudie på 106 patienter (HLSTM01-studien) av båda könen, som behandlades för förekomsten av en måttlig till svår brist på limbala stamceller (limbal stem cell deficiency, LSCD). Måttlig till svår LSCD definierades som en invasion av minst två kvadranter av korneas yta av ytliga nybildade kärl. Totalt 104 patienter i åldern 13 till 79 år (genomsnitt 46,8 år) ingick i den primära effektivitetsanalysen. Vid tiden för produktadministrering var tillståndets genomsnittliga varaktighet sedan skadan 18 år (median 10 år), 99 % av patienterna hade korneal opacitet och 90 % av dem hade kraftigt nedsatt syn (1/10 eller mindre på en Snellen-tavla). Framgång för proceduren utvärderades grundat på förekomsten av ett stabilt kornealt epitel (dvs. utan epiteldefekter) utan signifikant återkommande neovaskularisering (högst en kvadrant utan involvering av centrala kornea) vid 12 månader efter ingreppet. För totalt 75 (72,1 %) behandlingar rapporterades ett lyckat resultat. Dessa resultat bekräftades i en sensitivitetsanalys där yttlig neovaskularisering utvärderades av en fristående bedömare från blindade foton av patienters ögon som tagits före och efter Holoclar-implantation.

Ytterligare kliniskt relevanta parametrar utvärderades som bedömningar av sekundär effektivitet.

Andelen patienter med symtom (smärta, sveda eller fotofobi) minskade signifikant från före operationen (40 patienter med minst ett symtom; 38,5 %) till ett år efter ingreppet (12 patienter; 11,5 %).

Femtioen patienter (49,0 %) hade en förbättring av synskärpan med minst en hel rad på en Snellen-tavla (eller en kategori för fallen med kraftigt nedsatt synskärpa). Andelen patienter med förbättrad synskärpa var högre bland de utan något ärr i det korneala stromat (15/18 patienter, 83,3 %) än bland de med ärrbildning (36/81 patienter, 44,4 %). När kategoriska värden för synskärpa konverterades till LogMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) fick 47 % av fallen (40 av 85 utan saknade värden) en förbättring som var lika stor eller större än motsvarigheten till 3 Snellen-rader.

Femtiosju patienter genomgick en keratoplastik efter användningen av produkten med en frekvens för lyckade resultat på 42,1 % (N=24) ett år efter den korneala transplantationen (dvs. med ett stabilt kornealt epitel utan signifikant återkommande neovaskularisering).

Äldre

Till HLSTM01-studien rekryterades totalt sju patienter (6,7 % av studiepopulationen) med en ålder vid utgångspunkten på 65 år eller mer, och ytterligare sju patienter (24,1 %) ingick i HLSTM02. Även om data från de båda studierna är begränsade med tanke på antalet patienter visade de en frekvens för lyckade resultat på runt 70 % av behandlade fall i den äldre populationen. Denna nivå av effektivitet är likartad med den som observerats hos de behandlade patienterna totalt.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Holoclar för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av brist på limbala stamceller på grund av brännskador i ögonen (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Produkten implanteras lokalt.

På grund av Holoclars beskaffenhet och kliniska användning är konventionella farmakokinetiska studier av absorption, metabolism och eliminering inte tillämpliga. Immunohistokemiska analyser av kornea tagna från patienters keratoplastik efter Holoclar-behandling visade att de transplanterade stamcellerna skapar ett normalt lager av stratifierat kornealt epitel, som inte migrerar eller invaderar basala okulära strukturer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk säkerhetsinformation begränsades till *in vitro*-tester av tumorgenicitet för de humana autologa cellkulturerna. Dessa tester inkluderade cellkaryotyp, celltillväxt i mjuk agar och tillväxtfaktorberoende proliferation. *In vitro*-studier har inte visat på någon evidens för förankringsberoende tillväxt som är indikativ för tumorigen potential.

Säkerheten för Holoclar påvisas i resultaten som har erhållits från de två retrospektiva kliniska studierna.

Konventionella icke-kliniska toxicitetsstudier av effekter på reproduktion och utveckling anses inte relevanta, med tanke på den autologa produktens beskaffenhet och dess avsedda kliniska användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium med tillskott av L-glutamin)
Fibrinunderlag.

6.2 Inkompatibiliteter

Det har inte utförts några formella blandbarhetsstudier med Holoclar och därför får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel under perioden efter operationen förrän det korneala epitelets integritet är helt återställd. Undantag inkluderar icke-topikala antibiotika för profylax och kortikosteroider under perioden omedelbart efter operationen.

6.3 Hållbarhet

36 timmar.

Holoclar måste appliceras inom 15 minuter efter att den primära behållaren öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Får ej bestrålas (t.ex. röntgen).

Får ej steriliseras.

Tillslut den primära stålbehållaren väl för att skydda mot bakteriell, fungös och viral kontamination.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Holoclar tillhandahålls som en individuell behandlingsdos som förvaras i en behållare med skruvlock. Varje behållare innehåller 3,8 cm² autologt humant kornealt epitel på ett fibrinunderlag och täckt med transportmedium.

Behållaren ligger i en sekundär plastbehållare som i sin tur ligger i en försluten steril plastpåse. Den förslutna påsen ligger i en icke steril, värmeisolerad låda för organtransport med en temperaturmätare. Slutligen ligger den värmeisolerade lådan i en transportpåse med blixtlåsförslutning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

Detta läkemedel innehåller biologiskt material. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Holoclar bör vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (bära handskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Holoclar är endast avsett för autolog användning. Före implantation ska patientens identitet kontrolleras noga mot patient/donatoridentifikationen på transportdokumenten och produktbehållaren.

Omskakning, uppochnedvändning eller annan mekanisk påfrestning på Holoclar-behållaren ska undvikas.

Holoclar får inte steriliseras. Behållaren och förslutningen ska besiktigas noga avseende eventuell skada. Om den primära Holoclar-behållaren är skadad, produktens utseende är påverkat och/eller synliga partiklar kan identifieras får produkten inte användas utan ska returneras till tillverkaren. Om temperaturen som övervakas i den isolerade lådan avviker från förvaringsvillkoren ska tillverkaren kontaktas.

Se utbildningsmaterialet för ytterligare information.

Försiktighetsåtgärder för bortskaffande av läkemedlet

Läkemedlet innehåller potentiellt infekterat biologiskt material. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av biologiskt material från människa. Allt material som har varit i kontakt med Holoclar (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt smittsamt avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt material från människa.

Oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för Holoclar måste undvikas. Lokala riktlinjer för hantering av biologiskt material från människa ska följas i händelse av oavsiktlig exponering, vilket kan innefatta tvätt av förorenad hud och avlägsnande av förorenade kläder. Arbetsytor och material som potentiellt har varit i kontakt med Holoclar måste dekontamineras med lämpligt desinfektionsmedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holostem Therapie Avanzate s.r.l.,
Via Glauco Gottardi 100,
41125 Modena ,
Italien
Tfn: +39 059 2058070
Fax: +39 059 2058115

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/987/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17/02/2015

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN BIOLOGISKT AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILDA SKYLDIGHETER FÖR ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Holostem Therapie Avanzate s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Holostem Therapie Avanzate s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Följande ytterligare riskminimeringsåtgärder är nödvändiga för säkerhet och effektiv användning av produkten:

Utbildningsmaterial för vårdpersonal för att ge utbildning i lämplig användning av produkten, för att minimera risken, och ta upp huvudpunkterna för:

- Patienturval
- Spårbarhet av patienter och användning av identifierare
- Biopsi, implantat och uppföljningsvård
- Kontraindicerad användning av ögondroppar som innehåller bensalkoniumklorid

- Risk för glaukom och blefarit
- Uppmuntran till inskrivning i registret
- Rapportering av misstänkta biverkningar

Utbildningsmaterialet ska även inkludera både en utbildningsmanual och ett utbildningsprogram som inkluderar verifikation av läkarens förståelse av utbildningen som tillhandahålls.

Utbildningsmaterial för patienter och/eller vårdare för att ta upp följande huvudpunkter:

- Kontraindicerad användning av ögondroppar som innehåller bensalkoniumklorid
- Biverkningar vid efterföljande behandling av transplantation med antibiotika och kortikosteroider
- Informera patienter om registret
- Rapportering av misstänkta biverkningar

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a(4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Multinationell, multicenter, prospektiv, öppen, okontrollerad interventionsstudie (HOLOCORE) för att utvärdera effekten och säkerheten för autolog-odlad limbal stamcellstransplantation för återställning av kornealt epitel hos patienter med brist på limbala stamceller på grund av okulära brännskador	Sista CSR mars 2023

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PÅSE MED BLIXTLÅSFÖRSLUTNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Holoclar 79 000 – 316 000 celler/cm² levande vävnadsersättning.

Ex vivo-expanderade autologa humana korneala epitelceller som innehåller stamceller.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Innehåller celler med ursprung från människa.

Holoclar består av ett transparent cirkelformigt ark av 300 000 till 1 200 000 viabla autologa humana korneala epitelceller (79 000–316 000 celler/cm²), inklusive i genomsnitt 3,5 % (0,4 till 16 %) limbala stamceller, och celler som härrör från stamceller och är ”transient amplifying” och terminalt differentierade, fästade på ett stödjande fibrinskikt med en diameter på 2,2 cm och förvarade i transportmediet.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Transportmedium (Dulbecco’s Modified Eagles Medium med tillskott av L-glutamin).
Fibrinunderlag.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Levande vävnadsersättning.

Varje behållare innehåller 3,8 cm² autologt humant kornealt epitel på ett fibrinunderlag och nedsänkt i transportmedium.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

För implantation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Potentiellt infekterat biologiskt material.

Hanteras varsamt, undvik omskakning, uppochnedvändning eller annan mekanisk påfrestning.

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.: Dag/månad/år

Klockslag: Timme/minut (CET)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C

Tillslut den primära stålbehållaren väl för att skydda mot bakteriell, fungös och viral kontamination.

Får ej frysas.

Får ej steriliseras.

Får ej bestrålas (t.ex. röntgen).

Varje sats skickas i en temperaturkontrollerad värmeisolerad låda för organtransplantat.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller potentiellt infekterat biologiskt material. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av biologiskt material från människa.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Holostem Therapie Avanzate s.r.l, Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/987/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Sats:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PLASTPÅSE (TERTIÄR)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Holoclar 79 000–316 000 celler/cm² levande vävnadsersättning.

Ex vivo-expanderade autologa humana korneala epitelceller som innehåller stamceller.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Innehåller celler med ursprung från människa.

Holoclar består av ett transparent cirkelformigt ark av 300 000 till 1 200 000 viabla autologa humana korneala epitelceller (79 000–316 000 celler/cm²), inklusive i genomsnitt 3,5 % (0,4 till 16 %) limbala stamceller, och celler som härrör från stamceller och är ”transient amplifying” och terminalt differentierade, fästade på ett stödjande fibrinskikt med en diameter på 2,2 cm och förvarade i transportmediet.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Transportmedium (Dulbecco’s Modified Eagles Medium med tillskott av L-glutamin)

Fibrinunderlag.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Levande vävnadsersättning.

Varje behållare innehåller 3,8 cm² autologt humant kornealt epitel på ett fibrinunderlag och nedsänkt i transportmedium.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

För implantation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Potentiellt infekterat biologiskt material.

Hanteras varsamt, undvik omskakning, uppochnedvändning eller annan mekanisk påfrestning.

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.: Dag/månad/år

Klockslag: Timme/minut (CET)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C

Tillslut den primära stålbehållaren väl för att skydda mot bakteriell, fungös och viral kontamination.

Får ej frysas.

Får ej steriliseras.

Får ej bestrålas (t.ex. röntgen).

Varje sats skickas i en temperaturkontrollerad värmeisolerad låda för organtransplantat.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller potentiellt infekterat biologiskt material. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av biologiskt material från människa.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Holostem Therapie Avanzate s.r.l, Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/987/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Sats:

Patientens förnamn och efternamn:

Patientens födelsedatum:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
BEHÅLLARE MED SKRUVLOCK**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Holoclar

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

DATUM:

KLOCKSLAG: (Tidszon)

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Sats:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Holostem Therapie Avanzate s.r.l.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Holoclar 79 000–316 000 celler/cm² levande vävnadsersättning.

Ex vivo-expanderade autologa humana korneala epitelceller som innehåller stamceller.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

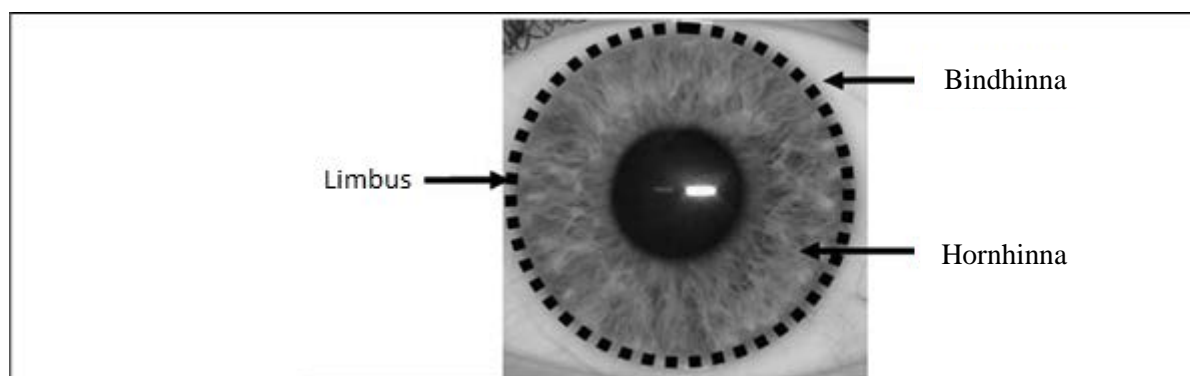
1. Vad Holoclar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Holoclar ges till dig
3. Hur Holoclar ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Holoclar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Holoclar är och vad det används för

Holoclar är ett läkemedel som används för att ersätta skadade celler i hornhinnan (den genomskinliga hinnan som täcker den färgade irisen på ögats framsida) även de limbala celler som vanligtvis hjälper till att behålla ditt öga friskt.

Holoclar består av ett lager av dina egna celler som har odlats (expanderats *ex vivo*) från ett prov av limbala celler som tagits från ditt öga under ett litet kirurgiskt ingrepp som kallas biopsi. Varje preparat av Holoclar tillverkas individuellt och är endast avsett för en enda behandling, även om behandlingen kan upprepas. Cellerna som används för att tillverka Holoclar kallas för autologa limbala celler:

- **Autolog** betyder att det är dina egna celler.
- **Limbus** är en del av ögat. Det är kanten som omger den färgade mittdelen (iris) av ögat. Bilden visar var limbus finns i ögat.
- Limbus innehåller **limbala celler** vilka normalt hjälper till att hålla ögat friskt. Vissa av dessa celler är **stamceller** som kan framställa nya celler. Dessa nya celler kan ersätta de skadade cellerna i ditt öga.



Holoclar implanteras för att reparera den skadade ytan på ögat hos vuxna. När ögat är svårt skadat av fysiska eller kemiska brännsår kan det bildas mycket ärrvävnad och limbus kan skadas. Skador på limbus stoppar normal läkning, vilket betyder att skadan på ditt öga aldrig blir riktigt läkt.

Genom att ta några friska limbala celler kan man odla ett nytt lager av frisk vävnad i laboratoriet på ett underlag av fibrin, en stödstruktur av protein. Detta vävnadslager implanteras sedan av en kirurg i den skadade hornhinnan för att hjälpa ögat att läkas normalt.

2. Vad du behöver veta innan Holoclar ges till dig

Holoclar får inte ges till dig

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller bovint serum och musceller.

Varningar och försiktighet

Tala med kirurgen innan du ges Holoclar.

Holoclar tillverkas individuellt från dina egna celler för att passa dig, och får inte användas av någon annan än dig själv.

Om du har en akut ögoninfektion eller svullna, röda (inflammerade) ögon ska behandlingen skjutas upp tills du har tillfrisknat.

När Holoclar tillverkas används två innehållsämnena från djur. Det ena är fetalt bovint serum som kommer från kor och används för att underlätta odlingen av cellerna. Det andra innehållsämnena är en särskild slags inaktiverad muscell som används för att odla dina limbala celler. Om du är allergisk mot något av dessa innehållsämnena kan du inte få detta läkemedel (se ovanstående under "Holoclar får inte ges till dig").

Om du har något av nedanstående ögonproblem måste problemet behandlas innan detta läkemedel används:

- Felställda ögonlock
- Ärrbildning i bindhinnan (den skyddande hinnan som ligger över den vita delen av ögat) med skador där hinnan förenas med insidan av ögonlocken (fornixförkortning)
- Oförmåga att känna smärta i ögat (okänslighet i hornhinnan eller bindhinnan eller minskad känsel)
- Bindhinnan växer över hornhinnan (pterygium)
- Mycket torra ögon.

Andra omständigheter då Holoclar inte kan användas

Även om kirurgen redan har tagit ett litet prov av limbala celler (en biopsi) som behövs för att framställa läkemedlet, så är det inte säkert att du kan behandlas med Holoclar. Det kan hända att biopsin inte är tillräckligt bra för att man ska kunna framställa Holoclar, att cellerna inte går att odla i laboratoriet eller att de odlade cellerna inte uppfyller alla kvalitetskrav. Kirurgen informerar dig om detta.

Barn och ungdomar

Hittills har endast ett mycket litet antal barn behandlats, så det är okänt om läkemedlet är säkert att använda för barn eller hur effektiv den är.

Njur- och leverproblem

Tala med kirurgen innan behandlingen påbörjas om du har njur- eller leversjukdomar.

Andra läkemedel och Holoclar

Vissa ögondroppar innehåller ett konserveringsmedel som heter bensalkoniumklorid. Detta innehållsämne kan skada cellerna som Holoclar består av. Använd inte ögondroppar som innehåller bensalkoniumklorid och/eller andra konserveringsmedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller om du ammar, ska behandlingen med detta läkemedel skjutas upp.

Körförmåga och användning av maskiner

Holoclar opereras in i ögat och detta påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner. Därför bör du inte köra bil eller använda maskiner efter att ha fått Holoclar implanterat i ögat förrän kirurgen säger att det är säkert att göra det. Följ kirurgens råd noga.

3. Hur Holoclar ges

Holoclar får endast förskrivas och ges av en ögonkirurg på ett sjukhus. Behandling med Holoclar är en procedur i två steg.

Besök 1: Biopsin tas

Vid det första besöket tar kirurgen en biopsi. Det betyder att en mycket liten mängd vävnad som innehåller limbala celler avlägsnas (från ditt öga). Före biopsin ger kirurgen dig ögondroppar som bedövar ögat. Sedan tas biopsin kirurgiskt. Denna biopsi används sedan för att framställa Holoclar. När biopsin har tagits skriver kirurgen ut en behandlingsomgång med antibiotika som du ska ta för att minska risken för en infektion.

Det tar flera veckor att framställa Holoclar.

Besök 2: Implantation av Holoclar

Vid det andra besöket kommer kirurgen:

- att bedöva ditt öga
- att ta bort den ärrade ytan på hornhinnan
- att ersätta den med Holoclar

På operationsdagen bedövar kirurgen ditt öga och fäster sedan kanten på din nya hornhinna med stygn för att se till att Holoclar sitter på plats. Ditt ögonlock tejpas igen i tre dagar och du måste ha ett förband över ögat i 10 till 15 dagar efter implantationen.

Efter operationen får du utskrivet en behandlingsomgång med läkemedel för att säkerställa fullständig läkning: antibiotika för att minska risken för en infektion och steroider för att minska svullnad och irritation. Det är **mycket** viktigt att du tar alla läkemedlen som kirurgen har skrivit ut. Annars kan det hända att Holoclar inte fungerar.

Läs bipacksedeln för de enskilda läkemedlen som ges till dig för mer information om dessa läkemedel.

Kontakta kirurgen om du har ytterligare frågor om behandlingen med Holoclar.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningar påverkar ögat, av vilka några orsakas av operationen. De flesta biverkningar är lindriga och går över under veckorna efter operationen.

De allvarligaste biverkningarna är problem med hornhinnan (erosion) och perforation (hål) av hornhinnan, vilket kan uppkomma inom de 3 månaderna efter Holoclar-implantation. I sådana fall kontaktar du din kirurg.

Mycket vanliga: kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer

- Inflammation av ögonlocken (blefarit)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Blödning runt operationsstället där Holoclar lades in
- Problem med hornhinnan (erosion)
- Förhöjt tryck i ögat (glaukom)
- Ögonsmärta
- Inflammation i hornhinnan

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Ögonstörningar – ögonlocket klibbar fast mot ögat, blodsprängda ögon, svullet öga, perforation av hornhinnan och ögonirritation
- Ljuskänslighet
- Överväxt runt implantatet (metaplasi)
- Infektion i hornhinnan
- Stygnen går upp
- Svimming
- Blödning från huden i ögonlocket

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med kirurgen. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur förvaras Holoclar

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten.

Förvaras vid högst 25 °C eller lägst 15 °C.

Förvaras i skydd mot kyla eller får ej frysas.

Förvara Holoclar i stålbehållaren i plastpåsen fram till operationen. Detta är för att skydda det mot kontamination med bakterier.

Holoclar får inte bestrålas eller steriliseras.

Eftersom detta läkemedel ska användas under din operation är sjukhuspersonalen ansvarig för korrekt förvaring av läkemedlet före och under dess användning, liksom för korrekt kassering.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen innehåller 300 000–1 200 000 av dina levande ögonceller, av vilka i genomsnitt 3,5 % är stamceller. Varje kvadratcentimeter av Holoclar innehåller 79 000–316 000 celler.
- Det finns två hjälpämnen: det ena är fibrin – ett genomskinligt stödjande lager som används för att hålla Holoclar intakt, och det andra är en vätska som innehåller aminosyror, vitaminer, salter och kolväten för att lagra cellerna i ampullen som kallas Dulbecco's Modified Eagles Medium med tillskott av L-glutamin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Holoclar är ett lager av celler för implantation i ditt öga. Cellerna hålls vid liv i en liten steril behållare. Läkemedlet placeras i flera lager av förpackningsmaterial som skyddar läkemedlet mot bakterier och säkerställer att Holoclar förvaras vid en stabil temperatur i 36 timmar, om förvaringen sker i rumstemperatur.

Varje förpackning innehåller en individuell behandlingsdos som räcker för att täcka din hornhinna.

Innehavare av godkännande för försäljning och Tillverkare

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italien

Tfn: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>