

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Holoclar está constituido por una hoja circular transparente formada por entre 300.000 y 1.200.000 células epiteliales corneales autólogas viables (79.000 - 316.000 células/cm²), entre las cuales un promedio de 3,5% (0,4 a 16%) son células madre limbares, así como células amplificadoras transitorias (TAC) derivadas de células madre y células terminalmente diferenciadas, adheridas a una capa de soporte de fibrina de 2,2 cm de diámetro. El sistema es mantenido en medio de transporte.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equivalente de tejido vivo.

Hoja circular, transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con deficiencia de células madre limbares (trastorno definido por la presencia de neovascularización superficial de la córnea en al menos dos cuadrantes corneales, con involucramiento corneal central y grave deterioro de la agudeza visual) de moderada a grave, unilateral o bilateral, debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos. Se requiere un mínimo de 1 a 2 mm² de limbo sano para la biopsia.

4.2 Posología y forma de administración

Holoclar debe ser administrado por un cirujano convenientemente cualificado y formado y su uso está restringido únicamente a un ámbito hospitalario.

Posología

Este medicamento es únicamente para uso autólogo.

La cantidad de células requeridas para administración depende del tamaño (superficie en cm²) de la superficie de la córnea.

Cada preparación de Holoclar contiene una dosis de tratamiento individual con el número adecuado de células para cubrir por completo la superficie de la córnea. La dosis recomendada de Holoclar es de 79.000 a 316.000 células/cm², lo que corresponde a 1 cm² de medicamento por cm² de lesión. Cada preparación de Holoclar está destinada a un uso único. El tratamiento se puede repetir si así lo considera indicado el médico responsable.

Tras la administración se debe llevar a cabo un tratamiento adecuado con antibióticos y antiinflamatorios, según lo recomendado por el médico (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La información sobre el uso de Holoclar en poblaciones de edad avanzada es limitada. No se puede hacer una recomendación posológica (ver secciones 4.8 y 5.1).

Insuficiencia hepática y renal

No se dispone de datos sobre el uso de Holoclar en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Población pediátrica

Los datos relativos a la seguridad y eficacia de Holoclar en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad son limitados. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para implantación.

Antes de la administración, debe confirmarse que la identidad del paciente coincide con la información única del paciente que figura en la etiqueta de Holoclar y en la documentación adjunta.

Todos los detalles técnicos de los procedimientos asociados con el uso de Holoclar se proporcionan en el manual educacional.

Biopsia

Para la fabricación de Holoclar, se requiere una biopsia de 1 a 2 mm² de limbo sano. La biopsia se realiza empleando anestesia tópica. El ojo se somete a un lavado superficial con solución salina equilibrada estéril para irrigación seguido de la separación de la conjuntiva respecto al limbo para exponer el sitio de recogida de muestra en la córnea. Se requiere una incisión de 2 × 2 mm para obtener la biopsia.

El tejido biopsiado se deposita en el tubo de ensayo estéril suministrado, que contiene medio de transporte. El fabricante debe recibir la muestra de la biopsia en un plazo de 24 horas desde el procedimiento.

Tratamiento posterior a la biopsia

Tras la biopsia, se debe realizar un régimen de profilaxis adecuado con un tratamiento antibiótico.

En algunos casos es posible que las células madre limbares originarias del paciente no sean expandibles o que no se cumplan los criterios para liberación del medicamento debido a una mala calidad de la biopsia, a las características del paciente o a un fallo en la fabricación. Por lo tanto, puede ocurrir que Holoclar no pueda ser suministrado. El cirujano será informado lo antes posible para que pueda elegir un tratamiento alternativo para el paciente.

Implantación

Holoclar se emplea únicamente con fines de regeneración autóloga de células madre limbares de acuerdo con la indicación terapéutica aprobada y debe ser administrado bajo condiciones asépticas, en combinación con peritomía del limbo, rebajado de la conjuntiva y escisión del tejido fibrovascular corneal para preparar el lecho de la lesión. A continuación, el cultivo tisular se ajusta bajo la conjuntiva rebajada. La parte sobrante del implante se recorta y el borde se cubre con la conjuntiva con ayuda de 2 o 3 puntadas de sutura de vicryl o seda 8/0 para sellar físicamente la lesión y asegurar el implante. Los párpados se mantienen cerrados sobre la zona del implante con una cinta o tira steri-strip.

El implante de Holoclar se realiza bajo anestesia tópica retrobulbar o parabulbar. Se pueden seguir otros procedimientos de anestesia a criterio del cirujano, excluyendo el uso de anestesia local con lidocaína o anestésicos que contengan adrenalina.

Tratamiento posoperatorio

Tras la implantación, se debe administrar al paciente un tratamiento adecuado de antiinflamatorio tópico y sistémico así como de antibiótico profiláctico.

Se sugiere el siguiente régimen terapéutico: 100 mg de doxiciclina en comprimidos dos veces al día (o 500 mg de amoxicilina dos veces al día) y prednisona oral a una dosis diaria de 0,5 mg/kg (hasta una dosis máxima de 25 mg) por día, se debe administrar durante 2 semanas a partir del día de la operación. Al cabo de 2 semanas la administración de antibiótico sistémico se debe interrumpir y se debe disminuir progresivamente la dosis diaria de prednisona, primero a 0,25 mg/kg (máximo 12,5 mg) al día durante una semana, a 0,125 mg/kg (máximo 5,0 mg) al día la siguiente semana y después suspender.

Dos semanas después de la operación, se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides por vía tópica con un colirio de dexametasona sin conservantes, 0,1%, 1 gota tres veces al día durante 2 semanas, y reducirse a 1 gota dos veces al día durante 1 semana, para finalizar con 1 gota una vez al día durante una semana más. El uso del corticosteroide tópico se debe mantener en caso de inflamación ocular persistente.

Tras la implantación se debe realizar una vigilancia adecuada.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y la eliminación de Holoclar, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o al suero bobino y a las células murinas 3T3-J2.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Para garantizar la trazabilidad, el nombre del producto, el número de lote y el nombre del paciente tratado deben conservarse durante un periodo de 30 años a partir de la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

Holoclar está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. Holoclar no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y la documentación específica del lote no coincide con la identidad del paciente.

Reacciones de hipersensibilidad

Holoclar contiene fibroblastos murinos 3T3 que han sido letalmente irradiados y también puede contener trazas de suero fetal bovino. Los pacientes con una hipersensibilidad conocida al tejido murino o suero fetal bovino no deben ser tratados con este medicamento (ver sección 4.3).

Transmisión de agentes infecciosos

Holoclar podría contener material biológico infectado. Aunque Holoclar se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasmas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Holoclar deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado según sea necesario.

Precauciones de empleo

Debe realizarse una evaluación exhaustiva del paciente teniendo en cuenta no sólo la necesidad clínica del candidato, sino también las alteraciones biológicas y fisiopatológicas del entorno del lecho de la herida, para definir el momento de cualquier procedimiento y permitir el correcto injerto y crecimiento de las células madre del tejido vivo que constituyen Holoclar. Las cirugías concomitantes deben excluirse y anticiparse o diferirse para la implantación de Holoclar.

La existencia simultánea de una posición anómala de los párpados, de cicatrización conjuntival con acortamiento del fórnix, anestesia de la córnea y/o de la conjuntiva o hipoestesia grave, de pterigión y de sequedad ocular grave son posibles factores de complicación. Los problemas oculares concomitantes se deben corregir antes de la implantación de Holoclar.

Debe evitarse el uso de lidocaína tópica o anestésicos que contengan adrenalina en cualquiera de los pasos del tratamiento con Holoclar.

En los pacientes con infección o inflamación ocular aguda se debe retrasar el tratamiento hasta que se haya documentado la recuperación, ya que la inflamación puede comprometer el éxito del tratamiento.

No se recomienda el uso concomitante de Holoclar con colirios que contengan cloruro de benzalconio y/u otros conservantes (ver sección 4.5).

El procedimiento de administración de Holoclar incluye el uso de antibióticos y de corticosteroides (ver sección 4.2). Para consultar la información relevante sobre seguridad, el médico debe consultar las Fichas Técnicas de estos medicamentos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Debe evitarse el uso concomitante de lidocaína tópica o anestésicos que contengan adrenalina, ya que reducen la eficacia de formación de colonias.

Se debe evitar el uso de colirios que contengan cloruro de benzalconio y/u otros conservantes. El cloruro de benzalconio (al igual que otros compuestos cuaternarios de amonio) es citotóxico y los colirios que contienen este conservante pueden dañar el epitelio corneal, en particular la capa basal proliferativa, expuesta durante el procedimiento de implantación. Se debe evitar el uso de otros compuestos citotóxicos.

No se han notificado interacciones entre Holoclar y los tratamientos posteriores a la biopsia y a la cirugía sugeridos en la sección 4.2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Holoclar en mujeres embarazadas.

No hay estudios disponibles realizados en animales relativos a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, y debido al tratamiento farmacológico postoperatorio requerido, es preferible evitar el uso de Holoclar durante el embarazo.

Lactancia

Como medida de precaución, no se recomienda la implantación de Holoclar durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles sobre los efectos de Holoclar relativos a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Holoclar tiene una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la naturaleza quirúrgica del procedimiento inherente para la implantación. Por lo tanto, tras el tratamiento con Holoclar, la conducción y uso de máquinas debe evitarse y los pacientes deben seguir las indicaciones de su médico responsable.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves son la perforación de la córnea y la queratitis ulcerativa, que se pueden presentar en los 3 meses posteriores a la implantación de Holoclar y que están relacionadas con el injerto deficiente de células madre corneales, así como síncope vasovagal que se puede presentar durante el primer día después de la operación, como reacción al dolor ocular. Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos oculares. La reacción relacionada con el procedimiento quirúrgico que se presentó con mayor frecuencia fueron dolor ocular (4,0 %), defecto del epitelio corneal (3,4 %) y hemorragia conjuntival (2,2%), la cual aparece principalmente durante el primer día después de la operación y cuya gravedad es leve en intensidad y se resuelve en pocos días sin necesidad de tratamiento, en la mayoría de los casos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla se proporciona una lista de reacciones adversas notificadas en pacientes a los que se les ha implantado Holoclar en estudios clínicos y experiencia poscomercialización.

Las siguientes categorías se emplean para clasificar las reacciones adversas según su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de la córnea, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Síncope vasovagal, cefalea	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, defecto epitelial corneal, abrasión/erosión corneal, dolor ocular, glaucoma/aumento de la tensión intraocular, queratitis/queratitis ulcerativa, blefaritis, dolor ocular	Frecuentes
	Adhesión de la conjuntiva, granuloma de la conjuntiva, hiperemia conjuntival, edema corneal, perforación corneal, adelgazamiento corneal, opacidad corneal, hipertrofia corneal, inflamación	Poco frecuentes

	ocular, hifemia, irritación ocular, fotofobia, entropión, triquiasis, midriasis, lagrimeo aumentado	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hemorragia subcutánea, dermatitis alérgica	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Metaplasia del implante, extravasación del lugar del implante, sensación de cuerpo extraño	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación de la operación ocular	Frecuentes
	Fallo del injerto, rotura de la sutura, efecto epitelial corneal persistente, vómitos durante el procedimiento	Poco frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El dolor ocular (4,5%) y el defecto del epitelio corneal (3,4%) fueron las reacciones adversas individuales más frecuentes no relacionadas con el procedimiento quirúrgico. El glaucoma (1,9%) fue la reacción adversa más frecuente que se consideró relacionada con el tratamiento con corticosteroides (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los casos de glaucoma notificados se incluyeron reacciones adversas de aumento de la presión intraocular.

Población pediátrica

No existe información sobre la seguridad del uso de Holoclar en niños de hasta 5 años de edad y únicamente se dispone de información limitada en pacientes entre 6 y 17 años de edad. En los pacientes pediátricos incluidos en los estudios HLSTM01 (edades de 13, 14 y 16 años), HLSTM02 (edades de 8 y 14 años) y HOLOCORE (6 a 13 años de edad), el perfil de reacciones adversas no fue diferente al de la población adulta.

Población de edad avanzada

Existe poca información relacionada con pacientes de edad avanzada (n=16, mayores de 65 años) y de edad muy avanzada (n=4, edad entre 75 y 84 años).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros oftalmológicos, código ATC: S01XA19

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El mecanismo de acción de Holoclar es de reemplazo del epitelio corneal y de las células madre limbares perdidas en pacientes en los cuales el limbo se ha destruido por quemaduras oculares. Durante el proceso de reparación de la córnea, se espera que las células madre administradas se multipliquen simétrica y asimétricamente, produciendo diferenciación y migración para regenerar el epitelio corneal, así como que sirvan de reservorio de células madre que puedan continuar regenerando el epitelio corneal.

No se han realizado estudios farmacodinámicos convencionales con Holoclar.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad del medicamento se evaluó a través de tres estudios retrospectivos, de series de casos, no aleatorizados y no controlados (HLSTM01, HLSTM02 y HLSTM04), en los que se recopiló toda la información clínica de todos los pacientes tratados con documentación fuente disponible con un seguimiento de hasta 10 años. La eficacia y la seguridad de Holoclar también se han evaluado en un estudio prospectivo intervencionista, multinacional, multicéntrico, abierto y no controlado (HLSTM03 o HOLOCORE) en el que participaron un total de 80 pacientes y en su seguimiento a largo plazo (HOLOCORE FOLLOW-UP u HOLOCORE-FU).

El estudio pivotal HLSTM01 fue un estudio retrospectivo clínico, multicéntrico, de series de casos, no controlado ni aleatorizado, realizado para evaluar la posible eficacia y seguridad de Holoclar en un conjunto de 106 pacientes de ambos sexos, que presentaban deficiencia moderada a grave de células madre limbares (LSCD) debida a quemaduras oculares. La LSCD moderada a grave se definió mediante la invasión de al menos dos cuadrantes de la superficie de la córnea, por neovasos superficiales.

En el análisis primario de eficacia se incluyó un total de 104 pacientes con edades comprendidas entre 13 y 79 años (media de 46,8 años). En el momento de administración del medicamento, la duración media del trastorno en los pacientes desde la lesión inicial era de 18 años (media de 10 años), 99% de los pacientes presentaban opacidad corneal y 90% presentaban un daño visual grave (1/10 o menos en la tabla de Snellen). El éxito del procedimiento se evaluó a partir de la presencia de un epitelio corneal estable (esto es, la ausencia de lesiones epiteliales) sin una recurrencia significativa de neovascularización (definida como no más de un cuadrante, sin involucramiento central de la córnea) a los 12 meses desde la intervención. Un total de 75 (72,1%) de los tratamientos fueron notificados como exitosos. Estos resultados se confirmaron en un análisis de la sensibilidad en el que la neovascularización superficial fue valorada por un evaluador independiente a partir de fotos anónimas de los ojos de los pacientes tomadas antes y después de la implantación de Holoclar.

También se evaluaron otros parámetros de importancia clínica, como mediciones secundarias de eficacia.

El porcentaje de pacientes con síntomas (dolor, ardor o fotofobia) disminuyó significativamente desde el momento previo a la cirugía (40 pacientes con al menos un síntoma, 38,5%) hasta un año después del procedimiento (12 pacientes, 11,5%).

Cincuenta y un pacientes (49,0%) presentaban una mejoría en la agudeza visual en al menos una línea completa de la tabla de Snellen (o una categoría en los casos con deficiencia grave). El porcentaje de pacientes con mejoría de la agudeza visual fue más alto entre los pacientes sin cicatriz del estroma corneal (15/18 pacientes, 83,3%) que en aquellos con cicatriz (36/81 pacientes, 44,4%). Cuando los valores categóricos de agudeza visual se convirtieron aplicando el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR), en un 47% de los casos (40 de 85 sin valores no faltantes) se experimentó una mejoría igual o mayor a 3 líneas equivalentes de Snellen.

Cincuenta y siete pacientes se sometieron a una queratoplastia después del uso del medicamento con una tasa de éxito del 42,1% (N=24) un año después del trasplante de córnea (es decir, con un epitelio corneal estable sin recurrencia significativa de neovascularización).

El estudio pivotal HOLOCORE fue un ensayo clínico multinacional, multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado e intervencionista para evaluar la eficacia y seguridad de Holoclar para la restauración del epitelio corneal, en pacientes con LSCD de moderada a grave, debida a quemaduras oculares. El estudio incluyó un total de 76 adultos y 4 pacientes pediátricos de ambos sexos. Los pacientes pediátricos se incluyeron para evaluar la seguridad.

La variable primaria de la eficacia fue el porcentaje de pacientes con un trasplante exitoso 12 meses después del primer tratamiento. Evaluadores independientes determinaron con imágenes 2D que el 41 % de los pacientes adultos con resultados evaluables un año después del primer tratamiento habían superado con éxito el trasplante, y el 57,8 % de los pacientes experimentaron una disminución del grado de neovascularización superficial de la córnea en el mismo período.

La proporción de pacientes que experimentaron éxito en el trasplante, así como otras mejoras consideradas por los investigadores del centro mediante la evaluación instrumental y clínica directa de los pacientes, fue superior a la de los evaluadores independientes de las imágenes; en concreto, los investigadores del centro determinaron que el resultado global del tratamiento había sido satisfactorio en el 77,0% de los pacientes y que el 82% de los pacientes no presentaban defectos epiteliales.

Además, el éxito del trasplante juzgado por los evaluadores independientes fue mayor cuando se evaluó según las directrices del documento de Consenso Mundial, con un 50,9% de pacientes con resultado favorable. Del mismo modo, la mejora en la estadificación de la LSCD según las directrices del documento de Consenso Mundial fue superior (60,9%) a la tasa evaluada mediante el método de cuadrantes (el 57,8% de los pacientes experimentaron una disminución del grado de neovascularización corneal superficial según los evaluadores independientes).

En la visita final, el 82% de los pacientes que acudieron no presentaban defectos epiteliales, el 49,2% tenían una hiperemia limbal normal y el 44,3% tenían una sensibilidad corneal normal. Los síntomas de LSCD de larga evolución mejoraron, el 75,4% de los pacientes no presentaba ardor y el 78,7% informó de que ya no sentía dolor. La visión general presentó una mejora de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) en todos los puntos temporales estadísticamente significativa ($p < 0,001$), mientras que la salud general se mantuvo en general.

Los pacientes en los que el injerto de Holoclar fue exitoso al final del estudio HOLOCORE (resultado un año después de la implantación de Holoclar) ingresaron en el estudio HOLOCORE-FU, diseñado para establecer la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la implantación de Holoclar y confirmar el beneficio hasta seis años después del tratamiento. La eficacia se mantuvo durante todo el período de seguimiento, con un mínimo del 60,0% de éxito al año del trasplante (día 1 del estudio HOLOCORE-FU) y un máximo del 100% a los seis años del trasplante (día 1800 del estudio HOLOCORE-FU). Para la evaluación de la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo, se agruparon los efectos adversos de los estudios principal y de seguimiento para garantizar también la identificación de posibles patrones de seguridad durante un seguimiento prolongado. No se produjeron nuevos efectos adversos graves en el estudio de seguimiento; se notificó 1 caso de opacidad corneal relacionada con Holoclar.

Asimismo, dos años después de la implantación de Holoclar, los pacientes sometidos a queratoplastia mostraron un éxito en el trasplante de córnea: 85,7% ($n/N = 12/14$ en la evaluación basada en el método de cuadrantes y 93,3% ($n/N = 14/15$) cuando el éxito se basó en el juicio clínico global del investigador.

Los resultados del estudio también demuestran la sinergia entre el ACLSCT con Holoclar y la queratoplastia en el tratamiento de la LSCD.

Población de edad avanzada

El ensayo HLSTM01 contó con la participación de siete pacientes (6,7% de la población bajo estudio) con una edad al momento de inicio del estudio de 65 años o más, siete pacientes (24,1%) con estas características se registraron en el ensayo HLSTM02 y 6 pacientes (8,2%) se incluyeron en HOLOCORE. Aunque con una limitación en relación con el número de participantes de edad avanzada, los datos de estos estudios mostraron una tasa de éxito y nivel de eficacia similares al observado en el conjunto de la población total.

Los datos a largo plazo recogidos en el estudio HOLOCORE-FU confirmaron la seguridad de Holoclar, ya que no se produjeron efectos adversos relacionados y se mantuvo la tasa de eficacia. Dos de los cuatro pacientes seguidos en el estudio a largo plazo tuvieron un resultado satisfactorio: 1 mantuvo el éxito como en HOLOCORE y 1 se convirtió en un éxito tras la queratoplastia. De los otros dos pacientes en los que fracasó el estudio basado en la medición de la NVC en cuadrantes, uno se consideró un éxito según la evaluación clínica del investigador, lo que supone una tasa de éxito final del 75% según el juicio global del investigador.

Población pediátrica

En los estudios HLSTM01 y HLSTM02 participaron un total de cinco pacientes de edades comprendidas entre los 8 y los 17 años. El perfil de reacciones adversas en estos pacientes pediátricos no fue diferente del de la población adulta.

En el estudio HOLOCORE participaron 4 pacientes de edades comprendidas entre los 6 y los 13 años (2 hombres y 2 mujeres). Estos pocos pacientes no se incluyeron en el análisis de eficacia, pero todos los parámetros mostraron un nivel de eficacia similar al observado en los pacientes tratados en general. En el grupo pediátrico se produjeron 12 efectos adversos en total, ninguno considerado grave, 2 juzgados posiblemente relacionados con el procedimiento quirúrgico asociado al trasplante de Holoclar pero ninguno con Holoclar.

Los datos a largo plazo recogidos en el estudio HOLOCORE-FU sobre los 2 sujetos pediátricos (de 6 y 13 años de edad) incluidos en el estudio confirmaron la seguridad de Holoclar, ya que no se produjeron efectos adversos relacionados. El resultado de eficacia para estos pacientes fue infructuoso, lo que confirma el resultado negativo en HOLOCORE para ellos en el seguimiento de 1 año. No se facilitó información a largo plazo sobre los otros dos pediátricos tratados en el estudio HOLOCORE con resultado satisfactorio a 1 año y no incluidos en el estudio de seguimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El medicamento se implanta localmente.

La naturaleza y la intención de uso clínico de Holoclar son tales que los estudios farmacocinéticos convencionales que evalúan la absorción, la biotransformación y la eliminación no son aplicables. El análisis inmunohistoquímico de la córnea extraída de pacientes sometidos a una queratoplastia tras el tratamiento con Holoclar demostró que las células madre trasplantadas crean capas normales de epitelio corneal estratificado que no migran en la conjuntiva o hacia abajo ni invade las estructuras oculares basales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos sobre seguridad se limitaron a las pruebas *in vitro* para evaluar la tumorigenicidad de los cultivos de células autólogas humanas. Las pruebas incluyeron la realización de cariotipo celular, crecimiento independiente de adhesión (crecimiento celular en agar suave) y proliferación dependiente del factor de crecimiento. Los estudios *in vitro* no mostraron evidencias de crecimiento independiente de anclaje, del factor de crecimiento, cariotipo anormal o eventos de inmortalización, indicativos de potencial tumorigénico.

La seguridad de Holoclar se demostró a través de los resultados obtenidos de los dos estudios clínicos retrospectivos.

Los estudios convencionales preclínicos y de toxicidad para el desarrollo no se consideraron relevantes dada la naturaleza y la intención de uso clínico del medicamento autólogo de células adultas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio de transporte (medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina)
Soporte de fibrina.

6.2 Incompatibilidades

No se han realizado estudios formales de compatibilidad con Holoclar, por lo que este medicamento no se debe emplear junto con otros medicamentos durante el periodo postoperatorio hasta que se logre restablecer la integridad del epitelio corneal. La excepción a este punto son los antibióticos para profilaxis y los corticosteroides de aplicación no tópica, empleados durante el periodo postoperatorio inmediato.

6.3 Periodo de validez

36 horas.
Holoclar se debe aplicar durante los 15 minutos siguientes a la apertura del envase primario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15 °C y 25 °C.
No refrigerar ni congelar.
No irradiar (p. ej., rayos X).
No esterilizar.
Mantener el envase primario de acero perfectamente cerrado para protegerlo frente a la contaminación bacteriana, fúngica y vírica.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Holoclar se presenta como una dosis individual de tratamiento contenida en un envase con tapa de rosca. Cada envase contiene 3,8 cm² de epitelio corneal autólogo humano adherido a un soporte de fibrina, cubierto con medio de transporte.

El envase primario está contenido dentro de un acondicionamiento secundario de plástico que a su vez se introduce en una bolsa estéril de plástico, la cual se sella. La bolsa sellada se coloca dentro de un contenedor no estéril con aislamiento térmico para transporte de órganos, que cuenta además con un monitor de temperatura. Por último, al ser transportado, el contenedor térmico se introduce en una bolsa con cierre hermético.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Holoclar debe transportarse dentro de las instalaciones en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fuga.

Este medicamento contiene material biológico. Los profesionales sanitarios que manipulen Holoclar deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa protectora y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Holoclar está indicado exclusivamente para uso autólogo. Antes de su implantación, debe comprobar cuidadosamente que la identidad del paciente se corresponde con la identificación del paciente/donante que figura en la documentación del envío y en el contenedor del medicamento.

Se debe evitar agitar o invertir el contenedor de Holoclar, así como cualquier otro tipo de estrés mecánico sobre el recipiente.

Holoclar no debe ser esterilizado. Tanto el envase como el sistema de cierre se deben inspeccionar con cuidado para identificar cualquier alteración posible. Si el envase primario de Holoclar presenta algún daño, la apariencia del medicamento está alterada y/o se detectan agregados a simple vista, el medicamento no se debe utilizar y debe ser enviado al fabricante. Si el registro de temperaturas del monitor del contenedor térmico presenta alguna desviación de las condiciones de conservación indicadas, hay que avisar al fabricante.

Ver el material educacional para mayor información.

Medidas a tomar en caso de exposición accidental

Debe evitarse la exposición accidental a Holoclar. En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber estado en contacto con Holoclar deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento contiene material biológico potencialmente infectado. El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con Holoclar (desechos sólidos y líquidos) se deben manipular y eliminar como desechos potencialmente infecciosos de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Holostem s.r.l.,
Via Glauco Gottardi 100,
41125 Modena,
Italia
Teléfono: +39 059 2058070
Fax: +39 059 2058115

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/987/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/02/2015

Fecha de la última renovación: 22/02/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125 (Italia)

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125 (Italia)

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Las siguientes medidas adicionales de minimización de riesgos son necesarias para el uso eficaz y seguro del producto:

Material educativo destinado a enseñar a los profesionales sanitarios el uso adecuado del medicamento y las medidas de minimización de riesgos. Este material deberá tratar los siguientes elementos fundamentales:

- Selección de pacientes

- Trazabilidad de pacientes y uso de identificadores
- Biopsia, implante y cuidados de seguimiento
- Uso contraindicado de colirios que contengan cloruro de benzalconio
- Debe evitarse el uso concomitante de lidocaína tópica o anestésicos que contengan adrenalina
- Riesgo de glaucoma y blefaritis
- Notificación de sospechas de reacciones adversas

El material educacional debe incluir tanto un Manual educativo como un programa formativo que incorporarán algún método para verificar que el médico haya comprendido la formación proporcionada.

Material educacional para pacientes y/o cuidadores que trate los siguientes temas:

- Uso contraindicado de colirios que contengan cloruro de benzalconio
- Reacciones adversas del tratamiento posterior al trasplante con antibióticos y corticosteroides
- Notificación de sospechas de reacciones adversas

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA DE PLÁSTICO CON CIERRE HERMÉTICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo.

Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene células de origen humano.

Holoclar está constituido por una hoja circular transparente formada por entre 300.000 y 1.200.000 células epiteliales corneales autólogas viables (79.000 - 316.000 células/cm²), entre las cuales un promedio de 3,5% (0,4 a 16%) son células madre limbares, así como células amplificadoras transitorias (TAC) derivadas de células madre y células terminalmente diferenciadas, adheridas a una capa de soporte de fibrina de 2,2 cm de diámetro. El sistema es mantenido en medio de transporte.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Medio de transporte (medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina)

Soporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Equivalente de tejido vivo.

Cada envase contiene 3,8 cm² de epitelio corneal autólogo humano adherido a un soporte de fibrina, sumergido en medio de transporte.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente de un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para implantación.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Material biológico posiblemente infectado.

Manipular con cuidado, se debe evitar agitar o invertir el contenedor u otro tipo de estrés mecánico.
Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.: Día / Mes / Año
A las: Horas / Minutos (CET)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 °C y 25 °C.
Mantener el envase primario de acero perfectamente cerrado para protegerlo frente a la contaminación bacteriana, fúngica y vírica.
No congelar.
No esterilizar.
No irradiar (p. ej., rayos X).
Cada lote se envía en un contenedor con aislamiento térmico para transporte de órganos, con control de temperatura.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Este medicamento contiene material biológico potencialmente infectado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena (Italia)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/987/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

N.º DE LOTE:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<No procede.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

<No procede.>

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA DE PLÁSTICO (ACONDICIONAMIENTO TERCIARIO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo.

Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene células de origen humano.

Holoclar está constituido por una hoja circular transparente formada por entre 300.000 y 1.200.000 células epiteliales corneales autólogas viables (79.000 - 316.000 células/cm²), entre las cuales un promedio de 3,5 % (0,4 a 16 %) son células madre limbares, así como células amplificadoras transitorias (TAC) derivadas de células madre y células terminalmente diferenciadas, adheridas a una capa de soporte de fibrina de 2,2 cm de diámetro. El sistema es mantenido en medio de transporte.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Medio de transporte (medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina)

Soporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Equivalente de tejido vivo.

Cada envase contiene 3,8 cm² de epitelio corneal autólogo humano adherido a un soporte de fibrina, sumergido en medio de transporte.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente de un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para implantación.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Material biológico posiblemente infectado.

Manipular con cuidado, se debe evitar agitar o invertir el contenedor u otro tipo de estrés mecánico. Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: Día / Mes / Año

A las: Horas / Minutos (CET)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 °C y 25 °C.

Mantener el envase primario de acero perfectamente cerrado para protegerlo frente a la contaminación bacteriana, fúngica y vírica.

No congelar.

No esterilizar.

No irradiar (p. ej., rayos X).

Cada lote se envía en un contenedor con aislamiento térmico para transporte de órganos, con control de temperatura.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Este medicamento contiene material biológico potencialmente infectado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena (Italia)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/987/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

LOTE:

Nombre y apellido(s) del paciente:

Fecha de nacimiento del paciente:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<No procede.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

<No procede.>

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ENVASE CON TAPA DE ROSCA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Holoclar

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

FECHA:

HORA: (Zona horaria)

4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

N.º DE LOTE:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

TAC: Holostem s.r.l.

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo.

Células epiteliales corneales humanas autólogas explantadas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su cirujano.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su cirujano, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

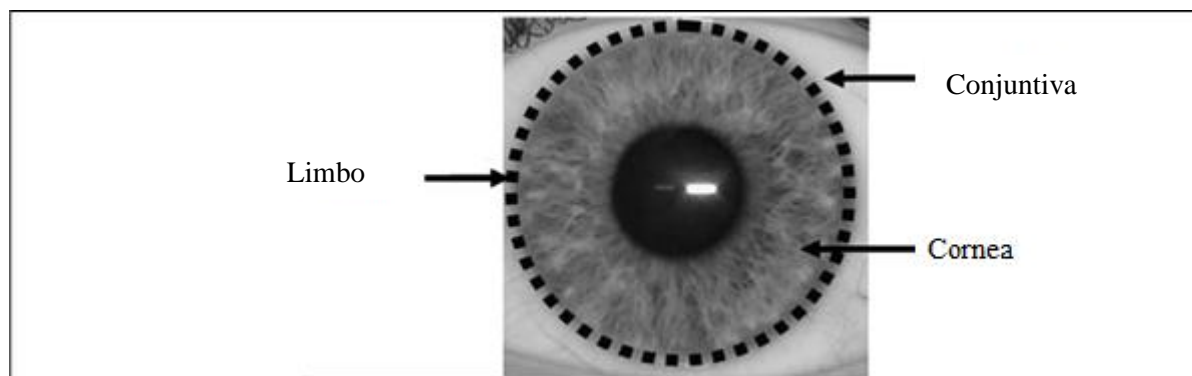
1. Qué es Holoclar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Holoclar
3. Cómo se administra Holoclar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Holoclar
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Holoclar y para qué se utiliza

Holoclar es un medicamento usado como reemplazo de las células dañadas de la córnea (la córnea es la capa transparente que cubre el iris, la zona colorida en el centro del ojo), incluidas las células limbares que normalmente ayudan a mantener su ojo en buen estado.

Holoclar está constituido por una capa de células suyas que han sido cultivadas (expandidas *ex vivo*) a partir de una muestra de células limbares tomadas a partir de su ojo durante un pequeño procedimiento quirúrgico llamado biopsia. Cada preparación de Holoclar se hace de forma individualizada y es para un único tratamiento, aunque los tratamientos se pueden repetir. Las células empleadas para fabricar Holoclar se conocen como células limbares autólogas:

- **Autólogo** significa que proviene de células pertenecientes a usted.
- El **limbo** es una parte del ojo. Constituye el borde que rodea la parte central, coloreada (iris) del ojo. La imagen muestra la localización del limbo en su ojo.
- El limbo contiene **células limbares** que tienen por función ayudar a mantener la salud del ojo, y algunas de estas células son **células madre**, de las que se pueden originar nuevas células. Estas células nuevas pueden reemplazar a las células dañadas de su ojo.



Holoclar se implanta para reparar la superficie lesionada del ojo en adultos. Cuando el ojo ha sido gravemente dañado por quemaduras de tipo físico o químico, se pueden producir muchas cicatrices y el limbo se puede ver afectado. El daño al limbo interfiere con el proceso normal de curación, lo cual significa que la lesión en su ojo nunca desaparecerá del todo.

Al tomar nuevas células limbares sanas, se produce en el laboratorio una nueva capa de tejido sano que se hace crecer sobre una capa de soporte de fibrina, un tipo de proteína que sirve de andamiaje. Esta capa de tejido se implanta entonces por el cirujano en la córnea dañada, ayudando a que su ojo sane de forma natural.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Holoclar

No debe implantársele Holoclar:

- si es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o al suero bobino y las células de ratón.

Advertencias y precauciones

Consulte a su cirujano antes de que se le implante Holoclar.

Holoclar se prepara de forma individualizada a partir de células suyas, sólo para su uso personal, y no debe de ser utilizado por otra persona que no sea usted.

Si usted presenta una infección ocular o enrojecimiento (inflamación) de los ojos, su tratamiento debe ser pospuesto hasta que se recupere.

Cuando se fabrica Holoclar, se emplean dos componentes de origen animal. Uno es suero fetal bovino, que proviene de vacas y se emplea para hacer crecer sus células. El otro componente es un tipo especial de células inactivadas de ratón que se emplea para estimular el crecimiento de sus células limbares. Si usted es alérgico a cualquiera de estos componentes, no se le podrá administrar este medicamento (ver más arriba, bajo “No debe implantársele Holoclar”).

Si usted presenta cualquiera de los siguientes problemas en sus ojos, se deben tratar antes de usar este medicamento:

- Párpados irregulares
- Cicatrización de la conjuntiva (la capa protectora que se encuentra sobre el blanco del ojo) con lesiones en la superficie en contacto con el interior de los párpados (acortamiento del fórnix)
- Incapacidad del ojo para sentir dolor (anestesia de la córnea o conjuntiva o hipoestesia)
- Crecimiento de la conjuntiva por encima de la córnea (pterigión)
- Sequedad ocular grave

Otros casos en los que no se puede utilizar Holoclar

Aunque el cirujano haya tomado ya una pequeña muestra de células limbares (una biopsia) necesaria para fabricar el medicamento, es posible que usted no cumpla con los requisitos para el tratamiento con Holoclar. Esto puede ocurrir si su biopsia no tiene la calidad suficiente para fabricar Holoclar, si resulta imposible cultivar las células en el laboratorio o si las células no cumplen todos los requisitos de calidad tras ser cultivadas. Su cirujano le informará al respecto.

Niños y adolescentes

Hasta la fecha solamente se ha tratado a un número reducido de niños, por lo que los datos son limitados respecto a si el medicamento es seguro para su uso en niños o hasta qué punto resulta eficaz.

Problemas de riñón e hígado

Hable con su cirujano antes del inicio del tratamiento en caso de que padezca alguna enfermedad del riñón o el hígado.

Uso de Holoclar con otros medicamentos

Algunos colirios contienen un conservante llamado "cloruro de benzalconio". Este componente dañará las células que forman parte de Holoclar. No utilice colirios que contengan cloruro de benzalconio u otros conservantes. Consulte a su médico o farmacéutico para mayor información.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o está en periodo de lactancia, debe posponer el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Holoclar se administra mediante cirugía ocular y esto tendrá un impacto en su capacidad para conducir y usar máquinas. Por lo tanto, no debe conducir ni usar máquinas después de que se la haya implantado Holoclar en su ojo, hasta que el cirujano le autorice a hacerlo. Siga sus indicaciones cuidadosamente.

3. Cómo se administra Holoclar

Holoclar solamente se puede recetar y administrar por un cirujano oftalmólogo en un hospital. El tratamiento con Holoclar es un procedimiento en dos etapas.

Visita 1: Realización de la biopsia

En la primera visita, el cirujano realizará una biopsia, lo que significa retirar una cantidad muy pequeña de tejido que contiene células limbares (de su ojo). Antes de la biopsia, el cirujano le dará un colirio para anestesiarse su ojo y realizará el procedimiento quirúrgico de biopsia. La biopsia se empleará para fabricar Holoclar. Tras la biopsia, su cirujano le recetará un tratamiento con antibióticos para disminuir el riesgo de una infección. La producción de Holoclar llevará algunas semanas.

Visita 2: Implante de Holoclar

En la segunda visita esto es lo que el cirujano llevará cabo:

- Anestesiarse su ojo
- Retirar la superficie cicatrizada de la córnea
- Reemplazarla por Holoclar

El día de la cirugía, el cirujano anestesiarse su ojo y entonces coserá con puntos el borde de su nueva córnea para asegurarse de que Holoclar se queda en su sitio. Su párpado se mantendrá cerrado con apósito durante tres días y su ojo se vendará por un periodo de entre 10 y 15 días tras la implantación.

Tras la cirugía, se le recetará un tratamiento para una recuperación completa: antibióticos para disminuir el riesgo de una infección y esteroides para disminuir la inflamación y la irritación. Es muy importante que usted utilice todos los medicamentos que le recete el cirujano, ya que de lo contrario es posible que la implantación de Holoclar no funcione.

Lea los prospectos de los medicamentos individuales que se le receten para obtener más información sobre ellos.

En caso de duda sobre el tratamiento con Holoclar, consulte a su cirujano.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayor parte de los efectos adversos son oculares, algunos de los cuales son causados directamente por la cirugía o el tratamiento farmacológico asociado. La mayoría de los efectos adversos son de naturaleza leve y desaparecen en las semanas posteriores a la cirugía.

Los efectos adversos más graves son problemas con la córnea (erosión) y perforación corneal, causada por el fracaso del tratamiento, los cuales podrían manifestarse durante los 3 meses siguientes a la implantación de Holoclar. En ese caso, póngase en contacto con su cirujano.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Sangrado alrededor del sitio de la operación donde se implantó Holoclar
- Problemas con la córnea (erosión)
- Aumento de la presión intraocular (glaucoma)
- Dolor ocular
- Inflamación de la córnea
- Inflamación de los párpados (blefaritis)
- Complicaciones oculares debidas a la operación

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Trastornos oculares: párpado pegajoso, ojos rojos, hinchazón e inflamación del ojo, perforación, adelgazamiento y opacidad de la córnea e irritación ocular, giro del párpado, crecimiento de las pestañas hacia dentro, dilatación de la pupila y lagrimeo
- Sensibilidad a la luz
- Crecimiento alrededor del implante (metaplasia)
- Sensación de cuerpo extraño en el ojo
- Infección de la córnea
- Conjuntivitis
- Rotura de los puntos
- Desmayos
- Cefalea
- Náuseas
- Vómitos
- Sangrado de la piel del párpado
- Dermatitis alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su cirujano, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Holoclar

La siguiente información está destinada exclusivamente a médicos.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD.

No conservar por encima de 25 °C ni por debajo de 15 °C.

No refrigerar o congelar.

Mantenga Holoclar dentro del envase de acero, en la bolsa de plástico, hasta la cirugía. Esta medida es para protegerlo frente a la contaminación por bacterias. Holoclar no debe irradiarse ni esterilizarse.

Ya que este medicamento se utilizará durante su cirugía, el personal sanitario es responsable de la conservación adecuada del medicamento antes y durante su uso, así como de una eliminación apropiada.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Holoclar

- El principio activo lo constituyen entre 300.000 y 1.200.000 células oculares vivas provenientes de su biopsia, de las cuales una media de 3,5% son células madre. Cada centímetro cuadrado de Holoclar contiene entre 79.000 y 316.000 células.
- Contiene dos excipientes, uno de los cuales es fibrina (una capa transparente de soporte para mantener Holoclar intacto), el otro es un líquido que contiene aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono para almacenar las células en el vial llamado medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Holoclar es una capa de células para ser implantada en su ojo. Las células se mantienen vivas en un envase estéril pequeño. El medicamento se cubre con varias capas de embalaje que tienen por fin proteger el medicamento frente a las bacterias y asegurarse de que Holoclar se mantenga a una temperatura sin cambios durante 36 horas, si se conserva a temperatura ambiente (15-25°).

Cada paquete contiene una dosis de tratamiento individual que es lo suficientemente grande como para cubrir su córnea.

Titular de la autorización de comercialización y Responsable de la fabricación

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena (Italia)

Teléfono: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

La siguiente información está destinada exclusivamente a los profesionales sanitarios

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Holoclar debe transportarse dentro del centro en envases cerrados, a prueba de roturas y fugas.

Este medicamento contiene células epiteliales corneales humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Holoclar deben tomar las precauciones adecuadas utilizando guantes, ropa protectora y protección ocular para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

Holoclar es un medicamento de terapia avanzada listo para ser implantado. Holoclar debe ser administrado por un cirujano debidamente formado y cualificado.

Administración

Implantación

Holoclar está destinado exclusivamente a uso autólogo y no debe administrarse, bajo ninguna circunstancia, a otros pacientes. Holoclar no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y el número de lote no coinciden con la identidad del paciente.

Holoclar debe administrarse en condiciones asépticas en combinación con peritomía del limbo, rebajado de la conjuntiva y escisión del tejido fibrovascular corneal para preparar el lecho de la lesión. A continuación, el cultivo tisular se ajusta bajo la conjuntiva rebajada. La parte sobrante del implante se recorta y el borde se cubre con la conjuntiva con ayuda de 2 o 3 puntadas de sutura de vicryl o seda 8/0 para sellar físicamente la lesión y asegurar el implante. Los párpados se mantienen cerrados sobre la zona del implante con una cinta o tira steri-strip.

El implante de Holoclar se realiza generalmente bajo anestesia tópica retrobulbar o parabulbar. Se pueden seguir otros procedimientos de anestesia a criterio del cirujano, excluyendo el uso de anestesia local con lidocaína o anestésicos que contengan adrenalina que deben ser evitados.

No se recomienda el uso concomitante de Holoclar con colirios que contengan cloruro de benzalconio y/u otros conservantes.

El procedimiento de administración de Holoclar incluye el uso de antibióticos y corticosteroides. Tras la implantación, debe administrarse un régimen adecuado de tratamiento antiinflamatorio tópico y sistémico y antibióticos profilácticos.

La implantación debe ir seguida de un programa de seguimiento adecuado.

Medidas a tomar en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre manipulación de material de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan estado potencialmente en contacto con Holoclar deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que deben tomarse para la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Holoclar (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de acuerdo con las directrices locales sobre manipulación de material de origen humano.