

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Holoclar 79 000 - 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Holoclar se sastoji od prozirnog okruglog listića s 300 000 do 1 200 000 vijabilnih autolognih epitelnih stanica ljudske rožnice (79 000 – 316 000 stanica/cm²), uključujući prosječno 3,5% (0,4 do 16%) limbalnih matičnih stanica, te usmjerene progenitorske stanice i završno diferencirane stanice nastale iz matičnih stanica, pričvršćene na potporni fibrinski sloj promjera 2,2 cm i čuvane u transportnoj podlozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ekvivalent živoga tkiva.
Prozirni okrugli listić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim jednostranim ili obostranim nedostatkom limbalnih matičnih stanica (definiran prisustvom površinske neovaskularizacije rožnice u najmanje dva kvadranta rožnice sa zahvaćanjem središnjeg dijela rožnice i teškim oštećenjem oštine vida) zbog fizikalnih ili kemijskih opekline oka. Za biopsiju je potrebno najmanje 1 - 2 mm² neoštećenog limbusa.

4.2 Doziranje i način primjene

Holoclar mora primijeniti odgovarajuće obučeni i osposobljeni kirurg i to isključivo u bolnici.

Doziranje

Ovaj lijek namijenjen je samo za autolognu primjenu.

Količina stanica koju treba primijeniti ovisi o veličini (površina u cm²) površine rožnice. Svaki pripravak Holoclara sadrži individualnu terapijsku dozu s dovoljnim brojem stanica za pokrivanje cijele površine rožnice. Preporučena doza Holoclara je 79 000 – 316 000 stanica/cm², što odgovara 1 cm² lijeka/cm² oštećenja. Svaki pripravak Holoclara namijenjen je za jedan postupak liječenja. Liječenje se može ponoviti ako nadležni liječnik to smatra indiciranim.

Nakon primjene treba uslijediti odgovarajuće antibiotsko i protuupalno liječenje, prema preporuci liječnika (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o primjeni Holoclara u populaciji starijih osoba su ograničeni. Nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Oštećenje jetre i bubrega

Podaci o primjeni Holoclara u bolesnika s oštećenjem jetre i bubrega nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti Holoclara u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina su ograničeni. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za implantaciju.

Prije primjene, potrebno je potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim podacima bolesnika na naljepnici lijeka Holoclar i pratećoj dokumentaciji.

Svi tehnički detalji o postupcima povezanim s primjenom Holoclara nalaze se u edukacijskom priručniku.

Biopsija

Za proizvodnju Holoclara potreban je bioptat veličine 1 – 2 mm² neštećenog limbusa. Biopsija se izvodi uz topikalnu anesteziju. Površina oka ispere se sterilnom fiziološkom otopinom pogodnom za irigaciju oka, a zatim se spojnicu odvoji od limbusa kako bi se pristupilo mjestu uzimanja uzorka rožnice. Učini se incizija od 2 x 2 mm kako bi se uzelo bioptat. Bioptat se spremi u isporučenu sterilnu epruvetu s transportnom podlogom. Proizvođač mora primiti bioptat unutar 24 sata od uzimanja.

Liječenje nakon biopsije

Nakon biopsije mora se provesti odgovarajuće profilaktičko antibiotsko liječenje.

U nekim slučajevima postoji mogućnost da se uzete limbalne matične stanice bolesnika ne mogu umnožiti ili nisu postignuti kriteriji za puštanje u promet zbog loše kvalitete bioptata, značajki bolesnika ili greške u proizvodnom postupku. Zbog toga se može dogoditi da se Holoclar ne može dostaviti. Kirurg će biti obaviješten što je prije moguće tijekom proizvodnje te zatim treba odabrati drugu terapijsku opciju za bolesnika.

Implantacija

Holoclar je namijenjen samo za regeneraciju autolognih limbalnih matičnih stanica sukladno odobrenoj terapijskoj indikaciji i treba ga primijeniti u aseptičnim uvjetima zajedno s limbalnom peritomijom, odijevajući spojnicu, uz eksciziju fibrovaskularnog tkiva rožnice za pripremu ležišta oštećenja. Zatim se kultivirano tkivo postavi pod odignutu spojnicu. Višak umetka se podreže i rub pokrije spojnicom te se načini 2 do 3 šava (suture) koncem Vicryl ili koncem od svile 8/0 kako bi se fizički zatvorila rana i učvrstio implantat. Preko umetka vjeđe treba držati zatvorene ljepljivom trakom (Steri-strip).

Općenito se Holoclar implantira pod topikalnom retrobulbarnom ili parabulbarnom anestezijom. Mogu se primijeniti drugi anesteziološki postupci prema preporuci kirurga, isključujući primjenu lidokainske lokalne anestezije ili anestetika koji sadrže adrenalin.

Liječenje nakon operacije

Nakon implantacije se mora provesti primjereno topikalno i sistemsko protuupalno i profilaktičko antibiotsko liječenje.

Predlaže se sljedeći režim: Treba davati doksiciklin tablete od 100 mg dva puta dnevno (ili amoksicilin od 500 mg dva puta dnevno) i prednizon peroralno u dnevnoj dozi od 0,5 mg/kg (do najveće doze od 25 mg) od dana operacije tijekom 2 tjedna. Nakon 2 tjedna sistemsku primjenu antibiotika treba obustaviti, a dnevnu dozu prednizona smanjiti na 0,25 mg/kg (najviše 12,5 mg) po danu tijekom jednog tjedna, zatim smanjiti na 0,125 mg/kg (najviše 5,0 mg) po danu u sljedećem tjednu i zatim obustaviti.

Dva tjedna nakon operacije treba započeti s topikalnom primjenom kortikosteroida kapima za oči s 0,1% deksametazona bez konzervansa; prva dva tjedna 1 kap tri puta na dan, zatim idući tjedan smanjiti na 1 kap dva puta na dan i zadnji tjedan 1 kap jednom dnevno. U slučaju da upala oka i dalje traje može se nastaviti s topikalnim kortikosteroidima.

Nakon implantacije mora slijediti odgovarajući plan kontrola.

Za detaljne upute o pripremi, mjerama koje je potrebno poduzeti kod slučajnog izlaganja Holoclaru i kod odlaganja Holoclara, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na goveđi serum i mišje 3T3-J2 stanice.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi sljedivosti lijekova za naprednu terapiju temeljenu na stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv i broj serije primijenjenog lijeka te ime liječenog bolesnika moraju se čuvati u razdoblju od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Holoclar je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i ne smije se, ni pod kojim okolnostima, primijeniti drugim bolesnicima. Holoclar se ne smije primijeniti ako podaci na naljepnici lijeka i broj serije ne odgovaraju identitetu bolesnika.

Reakcije preosjetljivosti

Holoclar sadrži letalno ozračene 3T3 mišje fibroblaste i može sadržavati tragove fetalnog goveđeg seruma. Bolesnike s poznatom preosjetljivošću na miševu ili fetalni goveđi serum ne smije se njime liječiti (vidjeti dio 4.3).

Prijenos infektivnog agensa

Holoclar može sadržavati potencijalno inficiran biološki materijal. Iako je Holoclar testiran na sterilnost i mikoplazmu, postoji rizik od prijenosa infektivnog agensa. Zdravstveni radnici koji primjenjuju Holoclar stoga moraju pratiti bolesnike zbog znakova i simptoma infekcija nakon liječenja i, ako je potrebno, odgovarajuće ih liječiti.

Mjere opreza pri uporabi

Potrebno je provesti temeljitu procjenu bolesnika, uzimajući u obzir ne samo kliničke potrebe kandidata, već i biološke i patofiziološke promjene u okruženju ležišta rane, kako bi se definiralo vrijeme bilo kojeg postupka i omogućilo pravilno presađivanje i rast matičnih stanica živog tkiva koje čine Holoclar. Istodobne operacije treba isključiti i predvidjeti ili odgoditi do implantacije Holoclara.

Popratna malpozicija vjeđa, ožiljci spojnice sa skraćivanjem forniksa, anestezija rožnice i/ili anestezija spojnice ili teška hipoestezija, pterigij i težak oblik suhog oka mogu biti rizični čimbenici za komplikacije. Popratne očne bolesti treba izliječiti prije implantacije Holoclara.

U bilo kojem koraku liječenja Holoclarom, moraju se izbjegavati topikalni lidokain ili anestetici koji sadrže adrenalin.

U bolesnika s akutnom upalom ili infekcijama oka zahvat treba odgoditi do dokumentiranog oporavka jer upala može ugroziti uspjeh liječenja.

Istodobna primjena Holoclara s kapima za oči koje sadrže benzalkonijev klorid, i/ili druge konzervanse se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Postupak primjene Holoclara uključuje primjenu antibiotika i kortikosteroida (vidjeti dio 4.2). Za relevantne informacije o sigurnosti primjene, liječnici trebaju pročitati sažetak opisa svojstava tih lijekova.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Mora se izbjegavati istodobna primjena topikalnog lidokaina ili anestetika koji sadrže adrenalin s obzirom da oni smanjuju učinkovitost stvaranja kolonija.

Moraju se izbjegavati kapi za oči koje sadrže benzalkonijev klorid i/ili druge konzervanse. Benzalkonijev klorid (kao i drugi kvarterni amonijevi spojevi) je citotoksičan i kapi za oči koje ga sadrže mogu oštetiti epitel rožnice, posebno proliferativni bazalni sloj, izložen tijekom postupka implantacije. Moraju se izbjegavati i druge citotoksične tvari.

Nisu zabilježene interakcije Holoclara s liječenjem nakon biopsije/nakon kirurškog zahvata predloženim u dijelu 4.2.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Holoclara u trudnica.

Ispitivanja na životinjama s obzirom na reproduktivnu toksičnost nisu dostupna (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza i budući da je poslije kirurškog zahvata potrebno farmakološko liječenje, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Holoclar tijekom trudnoće.

Dojenje

Kao mjera opreza, implantacija Holoclara se ne preporučuje tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učincima Holoclara na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Holoclar značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog kirurške prirode osnovnog postupka implantacije. Zbog toga se nakon postupka s Holoclarom upravljanje vozilima i rad sa strojevima mora odgoditi i bolesnici se trebaju pridržavati savjeta nadležnog liječnika.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave su perforacija rožnice i ulcerozni keratitis, koje se mogu javiti unutar 3 mjeseca od implantacije Holoclara i povezane su s lošim presađivanjem matičnih stanica rožnice, te vazovagalna sinkopa koja se može javiti prvi dan nakon operacije zbog bola u oku. Najčešće nuspojave su poremećaji oka. Najčešće nuspojave povezane s kirurškim zahvatom bile su bol u oku (4,0%), oštećenje epitela rožnice (3,4%) i krvarenje spojnice (2,2%) koje se uglavnom pojavljuje tijekom prvog dana nakon operacije te je u većini slučajeva blagog intenziteta, a povlači se unutar nekoliko dana bez liječenja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika kojima je implantiran Holoclar u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici.

Nuspojave su razvrstane u sljedeće kategorije prema učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija rožnice, konjunktivitis	manje često
Poremećaji živčanog sustava	vazovagalna sinkopa, glavobolja	manje često
Poremećaji oka	krvarenje spojnice, krvarenje oka, oštećenje epitela rožnice, abrazija/erozija rožnice, glaukom/povišen intraokularni tlak, keratitis/ulcerozni keratitis, blefaritis, bol u oku	često
	adhezija spojnice, granulom spojnice, hiperemija spojnice, edem rožnice, perforacija rožnice, stanjivanje rožnice, neprozirnost rožnice, hipertrofija rožnice, upala oka, hifemija, iritacija oka, fotofobija, entropion, trihijaza, midrijaza, pojačano suženje	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	supkutano krvarenje, alergijski dermatitis	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	metaplazija implantata, ekstravazacija mjesta implantacije, osjećaj stranog tijela	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacija operacije oka	često
	neuspjelo presađivanje, ruptura šavova, trajno oštećenje epitela rožnice, povraćanje tijekom postupka	manje često

Opis odabranih nuspojava

Bol u oku (4,0%) i oštećenje epitela rožnice (3,4%) bile su najčešće pojedinačne nuspojave koje nisu povezane s kirurškim zahvatom. Glaukom (1,9%) je bio najčešća nuspojava koja se smatrala povezanom s kortikosteroidnim liječenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Intraokularni tlak koji je nastao kao nuspojava bio je uključen u prijave glaukoma.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o sigurnosti primjene Holoclara u djece u dobi do 5 godina, a o primjeni u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina podaci su ograničeni. U pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanja HLSTM01 (u dobi od 13, 14 i 16 godina), HLSTM02 (u dobi od 8 i 14 godina) i HOLOCORE (6 do 13 godina) profil nuspojava nije bio različit od onoga u odrasloj populaciji.

Starije osobe

Postoje samo ograničeni podaci u starijih (n=16, u dobi od > 65 godina) i vrlo starih (n= 4, u dobi od 75 do 84 godine) bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmologici, ostali oftalmologici, ATK oznaka: S01XA19

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Mehanizam djelovanja Holoclara je nadomještanje epitela rožnice i izgubljenih limbalnih matičnih stanica u bolesnika u kojih je limbus uništen opeklinama oka. Tijekom procesa obnavljanja rožnice primijenjene matične stanice trebale bi se simetrično i asimetrično umnožiti, stvarajući diferencijaciju i migraciju kako bi obnovile epitel rožnice, a također i služiti kao zaliha matičnih stanica koje mogu kontinuirano obnavljati epitel rožnice.

Konvencionalna farmakodinamička ispitivanja za Holoclar nisu provedena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka procijenjena je u tri retrospektivna, nerandomizirana, nekontrolirana ispitivanja serije slučajeva (HLSTM01, HLSTM02 i HLSTM04), koja prikupljaju sve kliničke informacije od svih liječenih bolesnika s dostupnom izvornom dokumentacijom s praćenjem do 10 godina. Djelotvornost i sigurnost Holoclara također je procijenjena u prospektivnom intervencijskom, multinacionalnom, multicentričnom, otvorenom, nekontroliranom ispitivanju (HLSTM03 ili HOLOCORE) koje je uključivalo ukupno 80 bolesnika i u dugoročnom praćenju (HOLOCORE FOLLOW-UP ili HOLOCORE-FU).

Pivotalno ispitivanje HLSTM01 bilo je multicentrično, nekontrolirano, nerandomizirano, retrospektivno kliničko ispitivanje serije slučajeva provedeno kako bi se procijenila potencijalna djelotvornost i sigurnost Holoclara u skupini od 106 bolesnika oba spola s umjerenim do teškim nedostatkom limbalnih matičnih stanica (LSCD, engl. *limbal stem cell deficiency*) zbog opekline oka. Umjeren do težak LSCD definiran je sukladno urastanju novonastalih površinskih krvnih žila na najmanje dva kvadranta površine rožnice.

Ukupno su 104 bolesnika u dobi između 13 i 79 godina (prosjeak: 46,8 godina) bila uključena u primarnu analizu djelotvornosti. U vrijeme primjene lijeka, prosjek trajanja stanja nakon ozljede bio je 18 godina (medijan: 10 godina), 99% bolesnika imalo je zamućenje rožnice, a 90% njih imalo je teško oštećenje vida (1/10 ili manje prema Snellenovoj ploči). Uspjeh zahvata procijenjen je na temelju prisutnosti stabilnog epitela rožnice (tj. bez oštećenja epitela) bez značajnog recidiva neovaskularizacije (ne više od jednog kvadranta bez zahvaćenosti središnjeg dijela rožnice) 12 mjeseci nakon intervencije. Ukupno je zabilježeno 75 (72,1%) zahvata s uspješnim ishodom. Ovi su podaci potvrđeni analizom osjetljivosti u kojoj je površinsku neovaskularizaciju procijenio neovisni procjenitelj na maskirani način uz pomoć fotografija očiju bolesnika snimljenih prije i poslije implantacije Holoclara.

Dodatni klinički važni pokazatelji procijenjeni su u sekundarnoj procjeni djelotvornosti.

Udio bolesnika sa simptomima (bol, žarenje ili fotofobija) značajno se smanjio od prijeoperacijskog stanja (40 bolesnika s najmanje jednim simptomom; 38,5%) do godinu dana nakon zahvata (12 bolesnika; 11,5%).

U pedeset i jednog bolesnika (49,0%) došlo je do poboljšanja oštine vida za najmanje jedan cijeli red na Snellenovoj ploči (ili za jednu kategoriju u slučajevima teških oštećenja). Udio bolesnika s poboljšanjem oštine vida bio je veći među onima bez ožiljka u stromi rožnice (15/18 bolesnika, 83,3%) nego u onih s ožiljkom (36/81 bolesnika, 44,4%). Kad su kategoričke vrijednosti za oštrinu vida preračunate u logaritam minimalnog kuta rezolucije (LogMAR), u 47% slučajeva (40 od 85 za koje nisu nedostajali podaci) postignuto je poboljšanje jednako ili veće od ekvivalenta 3 reda na Snellenovoj ploči.

Pedeset i sedam bolesnika podvrgnuto je keratoplastici nakon primjene lijeka sa stopom uspješnosti od 42,1% (N=24) (tj. sa stabilnim epitelom rožnice bez značajnog recidiva neovaskularizacije) godinu dana nakon transplantacije rožnice.

Pivotalno ispitivanje HOLOCORE bilo je multinacionalno, multicentrično, prospektivno, otvoreno, nekontrolirano, intervencijsko kliničko ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti Holoclara za obnovu epitela rožnice u bolesnika s umjerenim do teškim LSCD-om zbog opekline oka. Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 76 odraslih i 4 pedijatrijska bolesnika oba spola. Pedijatrijski bolesnici su uključeni radi procjene sigurnosti.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je postotak bolesnika s uspješnom transplantacijom 12 mjeseci od prvog liječenja. Uspjeh transplantacije bio je ocijenjen od strane neovisnih procjenitelja na temelju 2D slika kao uspješan u 41% odraslih bolesnika s rezultatima koji su se mogli procijeniti godinu dana nakon prvog tretmana, a 57,8% bolesnika doživjelo je smanjenje stupnja površinske neovaskularizacije rožnice u istom razdoblju.

Udio bolesnika koji su doživjeli uspjeh u transplantaciji kao i druga poboljšanja prema procjeni ispitivača na ispitivačkom mjestu izravnom instrumentalnom i kliničkom procjenom bolesnika bio je veći od onog neovisnih procjenitelja na temelju slika; konkretno, ispitivači na ispitivačkom mjestu ocijenili su da je ukupni ishod liječenja bio uspješan kod 77,0% bolesnika, a 82% bolesnika nije imalo oštećenje epitela.

Osim toga, uspjeh transplantacije ocijenjen od strane neovisnih procjenitelja bio je veći kada se procjenjuje prema smjernicama Globalnog konsenzusa (engl. *Global Consensus paper guidelines*), s 50,9% bolesnika s povoljnim ishodom. Slično tome, poboljšanje stadija LSCD-a prema smjernicama Globalnog konsenzusa bilo je veće (60,9%) od stope procijenjene metodom kvadranta (57,8% bolesnika doživjelo je smanjenje stupnja površinske neovaskularizacije rožnice prema neovisnim procjeniteljima).

Na završnoj posjeti, 82% bolesnika koji su bili prisutni nije imalo oštećenja epitela, 49,2% imalo je normalnu limbalnu hiperemiju, a 44,3% imalo je normalnu osjetljivost rožnice. Dugotrajni simptomi LSCD-a su se poboljšali, 75,4% bolesnika nije imalo peckanje, a 78,7% je prijavilo da više nema boli. Opći vid imao je statistički značajno poboljšanje u najbolje korigiranoj oštini vida (engl. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) u svim vremenskim točkama ($p < 0,001$), dok je opće zdravlje općenito održano.

Bolesnici s uspješnim presađivanjem Holoclara na kraju HOLOCORE ispitivanja (ishod godinu dana nakon implantacije Holoclara) ušli su u HOLOCORE-FU ispitivanje, osmišljeno da utvrdi dugoročnu sigurnost i podnošljivost implantacije Holoclara i potvrdi korist do šest godina od liječenja. Djelotvornost je održana tijekom cijelog razdoblja praćenja, s najmanje 60,0% uspjeha godinu dana nakon transplantacije (1. dan ispitivanja HOLOCORE-FU) do najviše 100% šest godina nakon transplantacije (dan 1800 u HOLOCORE -FU ispitivanju). Za dugoročnu procjenu sigurnosti i podnošljivosti, nuspojave su objedinjene za glavno ispitivanje i ispitivanje praćenja kako bi se također osigurala identifikacija potencijalnog sigurnosnog obrasca tijekom produljenog praćenja. U ispitivanju praćenja nije došlo do novih teških štetnih događaja; prijavljen je 1 slučaj zamućenja rožnice povezan s Holoclarom.

Osim toga, dvije godine nakon implantacije Holoclara, bolesnici koji su bili podvrgnuti keratoplastici pokazali su uspješnu transplantaciju rožnice: 85,7% ($n/N = 12/14$ na procjeni na temelju metode kvadranta) i 93,3% ($n/N = 14/15$) kada se uspjeh temeljio na cjelokupnoj kliničkoj procjeni ispitivača.

Rezultati ispitivanja također pokazuju sinergiju između ACLSCT-a s Holoclarom i keratoplastike u liječenju LSCD-a.

Starije osobe

U ispitivanje HLSTM01 bilo je uključeno ukupno sedam bolesnika (6,7% ispitivane populacije) u dobi od 65 ili više godina na početku ispitivanja, sedam bolesnika (24,1%) prvotno je bilo uključeno u ispitivanje HLSTM02, a 6 bolesnika (8,2%) je bilo uključeno u ispitivanje HOLOCORE. Iako ograničeni s obzirom na broj ispitanika, podaci iz ovih ispitivanja pokazali su stopu uspjeha i razinu djelotvornosti sličnu onoj u ukupnom broju liječenih bolesnika.

Dugoročni podaci prikupljeni u ispitivanju HOLOCORE-FU potvrdili su sigurnost Holoclara s obzirom da se nisu pojavili nikakvi povezani štetni događaji, dok je stopa djelotvornosti održana. Dva od četiri bolesnika praćena u dugotrajnom ispitivanju imala su uspješan ishod: 1 je održao uspjeh kao u HOLOCORE-u, a 1 je postigao uspjeh nakon keratoplastike. Između druga dva s neuspješnim ishodom na temelju mjerenja CNV-a u kvadrantima, jedan je ocijenjen uspješnim prema kliničkoj procjeni ispitivača, za konačnu stopu uspjeha od 75% prema ukupnoj procjeni ispitivača.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja HLSTM01 i HLSTM02 uključila su ukupno pet bolesnika u dobi od 8 do 17 godina. Profil nuspojava u tih pedijatrijskih bolesnika nije se razlikovao od odrasle populacije.

Ispitivanje HOLOCORE uključilo je 4 bolesnika u rasponu od 6 do 13 godina (2 muškog i 2 ženskog spola). Ovih nekoliko bolesnika nije bilo uključeno u analizu djelotvornosti, ali svi su parametri pokazali razinu djelotvornosti sličnu onoj uočenoj u liječenih bolesnika općenito. U pedijatrijskoj skupini zabilježeno je sveukupno 12 nuspojava, nijedna se nije smatrala ozbiljnom, 2 su ocijenjene kao moguće povezane s kirurškim zahvatom povezanim s transplantacijom Holoclara, ali nijedna s Holoclarom.

Dugoročni podaci prikupljeni u ispitivanju HOLOCORE-FU na 2 pedijatrijska ispitanika (6 i 13 godina) uključenih u ispitivanje potvrdili su sigurnost Holoclara jer nije došlo do povezanih štetnih događaja. Ishod djelotvornosti za te bolesnike bio je neuspješan, što potvrđuje negativan rezultat HOLOCORE-a za njih nakon jednogodišnjeg praćenja. Nisu pružene dugoročne informacije o druga dva pedijatrijska bolesnika liječena u ispitivanju HOLOCORE s uspješnim ishodom nakon 1 godine, a koja nisu bila uključena u ispitivanje praćenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ovaj lijek je namijenjen za lokalnu implantaciju.

Priroda i namjena kliničke primjene Holoclara su takve da konvencionalna farmakokinetička ispitivanja apsorpcije, biotransformacije i eliminacije nisu primjenjiva. Imunohistokemijska analiza rožnice uzete od bolesnika s keratoplastikom nakon liječenja Holoclarom pokazala je da transplantirane matične stanice uspostavljaju normalne slojeve stratificiranog epitela rožnice, te da ne migriraju u konjunktivu ili prema dolje i ne invadiraju bazalne strukture oka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti primjene bili su ograničeni na *in vitro* ispitivanje tumorigenosti ljudskih autolognih staničnih kultura. Ta su ispitivanja uključivala kariotipizaciju stanica, rast neovisan o adheziji (stanični rast u mekom agaru) i proliferaciju ovisnu o čimbenicima rasta. *In vitro* ispitivanja nisu dokazala neovisnost o čvrstoj podlozi, rast neovisan o faktoru rasta, abnormalnu kariotipizaciju ili događaje imortalizacije, koji bi upućivali na tumorigeni potencijal.

Sigurnost primjene Holoclara dokazana je rezultatima prikupljenim iz dva retrospektivna klinička ispitivanja.

Konvencionalna neklinička ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti ne smatraju se značajnima s obzirom na prirodu i namjenu kliničke primjene autolognog lijeka s odraslim stanicama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Transportna podloga (Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom)
Fibrinski nosač.

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu provedena formalna ispitivanja kompatibilnosti s Holoclarom i zato se ovaj lijek ne smije primjenjivati s drugim lijekovima tijekom razdoblja nakon kirurškog zahvata sve dok se cjelovitost epitela rožnice potpuno ne obnovi. Iznimka su ne-topički antibiotici za profilaksu i kortikosteroidi u razdoblju neposredno nakon kirurškog zahvata.

6.3 Rok valjanosti

36 sati.

Holoclar se mora primijeniti najkasnije 15 minuta od otvaranja primarnog spremnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati

Ne ozračivati (npr. X-zrakama)

Ne sterilizirati

Čelični primarni spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od bakterijske, gljivične i virusne kontaminacije.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Holoclar se isporučuje kao jedna individualna terapijska doza sadržana u spremniku zatvorenom navojnim zatvaračem. Svaki spremnik sadrži 3,8 cm² autolognog epitela ljudske rožnice pričvršćenog na fibrinski nosač i prekrivenog transportnom podlogom.

Spremnik je stavljen u sekundarni plastični spremnik koji je zatim stavljen u zapečaćenu sterilnu plastičnu vrećicu. Zapečaćena vrećica spremljena je u nesterilnu termoizolacijsku kutiju za transport organa s prikazom temperature. Naposljetku, termoizolacijska kutija spremljena je u zatvorenu vrećicu sa zip zatvaračem za transport.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Holoclar se mora transportirati unutar objekta u zatvorenim spremnicima, koji su otporni na lom i curenje.

Ovaj lijek sadrži biološki materijal. Zdravstveni radnici koji rukuju s Holoclarom moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi izbjegli potencijalni prijenos zaraznih bolesti.

Holoclar je namijenjen isključivo za autolognu primjenu. Prije implantacije treba pažljivo provjeriti odgovara li identitet bolesnika identifikacijskim podacima bolesnika/donora na dokumentima za otpremu i spremniku s lijekom.

Treba izbjegavati bilo kakvo protresanje, preokretanje ili drugi mehanički utjecaj na spremnik s Holoclarom.

Holoclar se ne smije sterilizirati. Spremnik i zatvarač treba pažljivo pregledati zbog bilo kakvih oštećenja. Ako je primarni spremnik s Holoclarom oštećen, izgled lijeka promijenjen i/ili su vidljive čestice, lijek se ne smije primijeniti i mora se vratiti proizvođaču. Ako temperatura prikazana na izolacijskoj kutiji odstupa od uvjeta čuvanja, obratite se proizvođaču.

Za dodatne informacije pročitajte edukacijski materijal.

Mjere koje treba poduzeti kod slučajnog izlaganja

Slučajno izlaganje Holoclaru se mora izbjegavati. Kod slučajnog izlaganja, potrebno se pridržavati nacionalnih smjernica o rukovanju materijalom ljudskog porijekla. Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u dodiru s Holoclarom moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje treba poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Lijek sadrži potencijalno infektivan biološki materijal. S neiskorištenim lijekom i svim materijalom koji je bio u dodiru s Holoclarom (krutim i tekućim otpadom) mora se rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog porijekla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Holostem s.r.l.,
Glaucio Gottardi 100,
41125 Modena,
Italija
Telefon: +39 059 2058070
Telefaks: +39 059 2058115

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/987/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17/02/2015

Datum posljednje obnove odobrenja: 22/02/2024

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Za sigurnu i djelotvornu primjenu ovog lijeka potrebne su sljedeće dodatne mjere minimizacije rizika:

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike kojim se pruža obuka za ispravnu primjenu ovog lijeka i minimizaciju rizika, a koji sadrži sljedeće ključne elemente:

- odabir bolesnika
- sljedivost bolesnika i uporaba identifikatora
- biopsija, implantacija i njega nakon zahvata
- kontraindicirana primjena kapi za oko koje sadrže benzalkonijev klorid

- mora se izbjegavati istodobna primjena topikalnog lidokaina ili anestetika koji sadrže adrenalin
- rizik od glaukoma i blefaritisa
- poticanje upisivanja u registar
- prijavljivanje sumnje na nuspojavu

Edukacijski materijal također treba sadržavati Edukacijski priručnik i program obuke, koji uključuje provjeru jesu li liječnici razumjeli pruženu obuku.

Edukacijski materijal za bolesnike i/ili njegovatelje koji sadrži sljedeće ključne elemente:

- kontraindicirana primjena kapi za oko koje sadrže benzalkonijev klorid
- nuspojave liječenja antibioticima i kortikosteroidima nakon transplantacije
- obavješćavanje bolesnika o registru
- prijavljivanje sumnje na nuspojavu

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**ZAPEČAČENA VREĆICA SA ZIP ZATVARAČEM****1. NAZIV LIJEKA**

Holoclar 79 000 - 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva.

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Holoclar se sastoji od prozirnog okruglog listića s 300 000 do 1 200 000 vijabilnih autolognih epitelnih stanica ljudske rožnice (79 000 – 316 000 stanica/cm²), uključujući prosječno 3,5% (0,4 do 16%) limbalnih matičnih stanica, te usmjerene progenitorske stanice i završno diferencirane stanice nastale iz matičnih stanica, pričvršćene na potporni fibrinski sloj promjera 2,2 cm i čuvane u transportnoj podlozi.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Transportna podloga (Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom).
Fibrinski nosač.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Ekvivalent živoga tkiva.

Svaki spremnik sadrži 3,8 cm² autolognog epitela ljudske rožnice pričvršćenog na fibrinski nosač i uronjenog u transportnu podlogu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za implantaciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Potencijalno inficiran biološki materijal.

Pažljivo rukovati, izbjegavati protresanje, preokretanje ili drugi mehanički utjecaj.

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP: dan / mjesec / godina

Vrijeme: sat / minuta (SEV)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C

Čelični primarni spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od bakterijske, gljivične i virusne kontaminacije.

Ne zamrzavati

Ne sterilizirati

Ne ozračivati (npr. X-zrakama)

Svaka serija se otprema u termoizolacijskoj kutiji za transport organa s kontrolom temperature.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži potencijalno infektivan biološki materijal. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog porijekla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/987/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SERIJA:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

<Nije primjenjivo.>

JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

<Nije primjenjivo.>

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PLASTIČNA VREĆICA (TERCIJARNA AMBALAŽA)****1. NAZIV LIJEKA**

Holoclar 79 000 - 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva.

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Holoclar se sastoji od prozirnog okruglog listića s 300 000 do 1 200 000 vijabilnih autolognih epitelnih stanica ljudske rožnice (79 000 – 316 000 stanica/cm²), uključujući prosječno 3,5% (0,4 do 16%) limbalnih matičnih stanica, te usmjerene progenitorske stanice i završno diferencirane stanice nastale iz matičnih stanica, pričvršćene na potporni fibrinski sloj promjera 2,2 cm i čuvane u transportnoj podlozi.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Transportna podloga (Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom)
Fibrinski nosač.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Ekvivalent živoga tkiva.

Svaki spremnik sadrži 3,8 cm² autolognog epitela ljudske rožnice pričvršćenog na fibrinski nosač i uronjenog u transportnu podlogu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za implantaciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Potencijalno inficiran biološki materijal.

Pažljivo rukovati, izbjegavati protresanje, preokretanje ili drugi mehanički utjecaj.

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP: dan / mjesec / godina

Vrijeme: sat / minuta (SEV)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C

Čelični primarni spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od bakterijske, gljivične i virusne kontaminacije.

Ne zamrzavati

Ne sterilizirati

Ne ozračivati (npr. X-zrakama)

Svaka serija se otprema u termoizolacijskoj kutiji za transport organa s kontrolom temperature.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži potencijalno infektivan biološki materijal. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog porijekla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/987/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SERIJA:

Ime i prezime bolesnika:

Datum rođenja bolesnika:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

<Nije primjenjivo.>

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
SPREMNIK ZATVOREN NAVOJNIM ZATVARAČEM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Holoclar

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP :

DATUM:

SAT: (Vremenska zona)

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SERIJA:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Holostem s.r.l.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Holoclar 79 000 – 316 000 stanica/cm² ekvivalent živoga tkiva

Ex vivo umnožene autologne epitelne stanice ljudske rožnice koje sadrže matične stanice.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vam se da ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom kirurgu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti kirurga. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

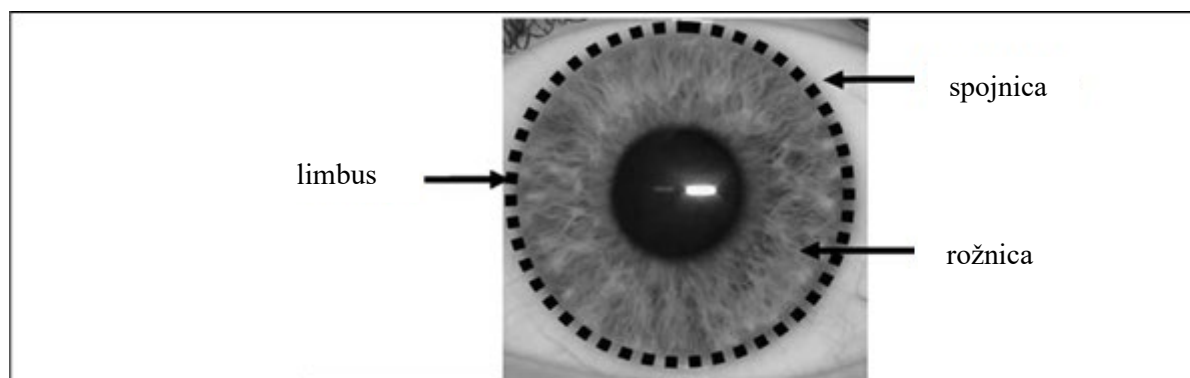
1. Što je Holoclar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vam se da Holoclar
3. Kako se daje Holoclar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Holoclar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Holoclar i za što se koristi

Holoclar je lijek koji se koristi za nadomještanje oštećenih stanica rožnice (proziran sloj koji pokriva šarenicu i prednji dio oka) uključujući limbalne stanice koje prirodno pomažu u održavanju zdravlja Vašeg oka.

Holoclar se sastoji od sloja Vaših vlastitih stanica koje su uzgojene (umnožene *ex vivo*) iz uzorka limbalnih stanica uzetog iz Vašeg oka tijekom malog kirurškog zahvata koji se naziva biopsija. Svaki pripravak Holoclara napravljen je individualno i služi samo za jedan postupak liječenja, iako se liječenje može ponavljati. Stanice koje se koriste za izradu Holoclara još se zovu autologne limbalne stanice:

- **Autologno** znači da su to Vaše vlastite stanice.
- **Limbus** je dio oka. To je obruč koji okružuje šarenicu (iris) Vašeg oka. Slika pokazuje gdje se u Vašem oku nalazi limbus.
- Limbus sadrži **limbalne stanice** koje inače pomažu u održavanju zdravlja Vašeg oka, a neke od njih su **matične stanice** od kojih mogu nastati nove stanice. Te nove stanice mogu nadomjestiti oštećene stanice Vašeg oka.



Holoclar se implantira kako bi popravio oštećenu očnu površinu u odraslih. Kada je oko teško oštećeno fizikalnim ili kemijskim opeklinama, može doći do stvaranja mnoštva ožiljaka i limbus može biti oštećen. Oštećenje limbusa zaustavlja normalno cijeljenje, što znači da se oštećenje Vašeg oka ne može pravilno obnoviti.

Uzimanjem zdravih limbalnih stanica, u laboratoriju se može uzgojiti novi sloj zdravog tkiva na potpornom sloju fibrina, proteinskom nosaču. Taj sloj tkiva kirurg zatim implantira u oštećenu rožnicu što pomaže Vašem oku da normalno zacijeli.

2. Što morate znati prije nego Vam se da Holoclar

Ne smije Vam se dati Holoclar:

- ako ste alergični na bilo koji sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na goveđi serum i mišje stanice.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom kirurgu prije nego Vam se da Holoclar.

Holoclar je pripremljen individualno od Vaših vlastitih stanica kako bi odgovarao Vama i ne smije se dati nikom drugom.

Ako imate akutnu infekciju oka ili su Vam oči natečene i crvene (upaljene), Vaše liječenje treba odgoditi dok se ne oporavite.

U pripremi Holoclara koriste se dva životinjska sastojka. Jedan je fetalni goveđi serum, koji se uzima od krava i pomaže Vašim stanicama u rastu. Drugi sastojak je posebna vrsta inaktiviranih mišjih stanica koje se koriste za uzgoj Vaših limbalnih stanica. Ako ste alergični na bilo koji od ovih sastojaka, neće Vam se moći dati ovaj lijek (pogledajte gore pod „Ne smije Vam se dati Holoclar“).

Ako imate bilo koji od sljedećih problema s očima, treba ih liječiti prije primjene ovog lijeka:

- nejednake vjeđe
- ožiljke spojnice (zaštitni sloj preko bjeloočnice) s oštećenjem na mjestu gdje se spaja s vjeđama iznutra (skraćivanje forniksa)
- gubitak osjeta za bol u oku (anestezija ili hipoestezija rožnice ili spojnice)
- rast spojnice preko rožnice (ptorigij)
- težak oblik suhog oka.

Drugi slučajevi u kojima se ne može primijeniti Holoclar

Čak i ako je kirurg već uzeo mali uzorak limbalnih stanica (biopat) potreban za pripremu lijeka, moguće je da se postupak liječenja Holoclarom ipak neće moći provesti. To se može dogoditi u slučaju da biopat nije dovoljno dobar da bi se pripremio Holoclar, stanice se ne mogu uzgojiti u laboratoriju ili uzgojene stanice nisu dovoljno kvalitetne. Vaš će Vas kirurg obavijestiti o tome.

Djeca i adolescenti

Do sada je liječen samo vrlo malen broj djece, stoga postoje ograničeni podaci o tome je li liječenje sigurno za primjenu u djece ili koliko je djelotvorno.

Tegobe s bubrezima i jetrom

Ako imate bolest jetre ili bubrega, potrebno je da o tome obavijestite Vašeg kirurga prije početka liječenja.

Drugi lijekovi i Holoclar

Neke kapi za oči sadrže konzervans pod nazivom „benzalkonijev klorid“. Taj sastojak će oštetiti stanice od kojih se sastoji Holoclar. Nemojte koristiti kapi za oči koje sadrže benzalkonijev klorid i/ili druge konzervanse. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da bi mogli biti trudni ili dojite liječenje ovim lijekom treba odgoditi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Holoclar se primjenjuje kirurškim zahvatom na oku i to će utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zato nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima nakon stavljanja Holoclara u oko sve dok Vam Vaš kirurg ne kaže da je to sigurno. Pažljivo slijedite njegove upute.

3. Kako se daje Holoclar

Holoclar može propisati i dati samo oftalmološki kirurg u bolnici. Liječenje Holoclarom je posupak u dva koraka.

1. posjet: Uzimanje bioptata

Na prvom posjetu kirurg će napraviti biopsiju, što znači da će uzeti vrlo malu količinu tkiva s limbalnim stanicama (iz Vašeg oka). Prije biopsije kirurg će Vam ukapati kapi za anesteziju oka i zatim kirurški uzeti bioptat. Taj će se bioptat koristiti za pripremu Holoclara. Nakon biopsije kirurg će Vam propisati antibiotik kako bi se smanjila mogućnost infekcije.

Priprema Holoclara trajat će nekoliko tjedana.

2. posjet: Implantacija Holoclara

Na drugom posjetu kirurg će:

- Vam anestezirati oko
- ukloniti ožiljkastu površinu rožnice
- nadomjestiti je Holoclarom

Na dan kirurškog zahvata, kirurg će Vam anestezirati oko i zatim pričvrstiti rub Vaše nove rožnice šavovima kako bi Holoclar ostao na mjestu. Nakon implantacije tri dana će vam vjeđe biti zalijepljene trakom, a oko će Vam biti zavijeno 10 do 15 dana.

Nakon kirurškog zahvata bit će Vam propisani lijekovi kako bi se osigurao potpun oporavak: antibiotici za smanjenje mogućnosti infekcije i steroidi za smanjenje oticanja i iritacije. **Jako** je važno da uzimate sve lijekove koje Vam je propisao kirurg jer u suprotnom Holoclar možda neće djelovati. Za dodatne informacije o pojedinim lijekovima koji Vam se daju, molimo da pročitate njihove upute o lijeku.

Ako imate dodatnih pitanja o liječenju Holoclarom, obratite se svom kirurgu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava zahvaća oko, a neke od njih uzrokovane su kirurškim zahvatom ili povezanim farmakološkim liječenjem. Većina nuspojava je blaga i povlači se unutar nekoliko tjedana od kirurškog zahvata.

Najozbiljnije nuspojave su problem s rožnicom (erozija) i perforacija rožnice, uzrokovane neuspješnim liječenjem, koje mogu nastati unutar 3 mjeseca od implantacije Holoclara. U tom slučaju, obratite se svom kirurgu.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- krvarenje na mjestu kirurškog zahvata gdje je umetnut Holoclar
- problemi s rožnicom (erozija)

- povišen očni tlak (glaukom)
- bol u oku
- upala rožnice
- upala vjeđa (blefaritis)
- komplikacije oka uslijed operacije

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- poremećaji oka - ljepljivost vjeđa, krvave oči, oticanje i upala oka, pucanje, stanjivanje i neprozirnost rožnice, nadraženosć oka, okretanje kapka, rast trepavica prema unutra, širenje zjenice i suženje
- osjetljivost na svjetlost
- pretjeran rast oko implantata (metaplazija)
- osjećaj stranog tijela u oku
- infekcija rožnice
- konjunktivitis
- pucanje šavova
- nesvjestica
- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- krvarenje iz kože vjeđa
- alergijski dermatitis

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti kirurga. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Holoclar

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C ili ispod 15 °C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvajte Holoclar u čeličnom spremniku u plastičnoj vrećici do kirurškog zahvata. To je potrebno radi zaštite od kontaminacije bakterijama.

Holoclar se ne smije ozračiti ili sterilizirati.

Budući da će se lijek primijeniti tijekom kirurškog zahvata, za pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom primjene, kao i za pravilno odlaganje, odgovorno je bolničko osoblje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Holoclar sadrži

- Djelatna tvar se sastoji od 300 000 do 1 200 000 živih stanica Vašeg oka od kojih su prosječno 3,5% matične stanice. Svaki kvadratni centimetar Holoclara sadrži 79 000 – 316 000 stanica.

- Sadrži i dvije pomoćne tvari: jedna je fibrin – prozirni nosač koji čuva Holoclar od oštećenja, a druga je tekućina koja sadrži aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate za čuvanje stanica u bočici i koja se zove Eagleova podloga modificirana po Dulbeccu obogaćena L-glutaminom).

Kako Holoclar izgleda i sadržaj pakiranja

Holoclar je sloj stanica za implantaciju u Vaše oko. Stanice se održavaju živima u malom sterilnom spremniku. Lijek je spremljen u nekoliko slojeva pakiranja koji ga štite od bakterija i osiguravaju održavanje stabilne temperature rijekom 36 sati, ako ga se čuva na sobnoj temperaturi (15-25°C).

Svako pakiranje sadrži individualnu dozu za liječenje koja je dovoljno velika za pokrivanje Vaše rožnice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italija

Telefon: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Holoclar se mora transportirati unutar objekta u zatvorenim spremnicima, koji su otporni na lom i curenje.

Ovaj lijek sadrži epitelne stanice ljudske rožnice. Zdravstveni radnici koji rukuju s Holoclarom moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza, noseći rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči, kako bi izbjegli potencijalni prijenos zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

Holoclar je lijek za naprednu terapiju spreman za implantaciju.

Holoclar mora primijeniti odgovarajuće obučeni i osposobljeni kirurg.

Primjena

Implantacija

Holoclar je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i ne smije se, ni pod kojim okolnostima, primijeniti drugim bolesnicima. Holoclar se ne smije primijeniti ako podaci na naljepnici lijeka i broj serije ne odgovaraju identitetu bolesnika.

Holoclar treba primijeniti u aseptičnim uvjetima zajedno s limbalnom peritomijom, odižući spojnicu, uz eksciziju fibrovaskularnog tkiva rožnice za pripremu ležišta oštećenja. Zatim se kultivirano tkivo postavi pod odignutu spojnicu. Višak umetka se podreže i rub pokrije spojnicom te se načini 2 do 3 šava (suture) koncem Vicryl ili koncem od svile 8/0 kako bi se fizički zatvorila rana i učvrstio implantat. Preko umetka vjeđe treba držati zatvorene ljepljivom trakom (Steri-strip).

Općenito se Holoclar implantira pod topikalnom retrobulbarnom ili parabolbarnom anestezijom. Mogu se primijeniti drugi anesteziološki postupci prema preporuci kirurga, isključujući primjenu lidokainske lokalne anestezije ili anestetika koji sadrže adrenalin.

Istodobna primjena Holoclara s kapima za oči koje sadrže benzalkonijev klorid, i/ili druge konzervanse se ne preporučuje.

Postupak primjene Holoclara uključuje primjenu antibiotika i kortikosteroida. Nakon implantacije se mora provesti primjereno topikalno i sistemsko protuupalno i profilaktičko antibiotsko liječenje.

Nakon implantacije mora slijediti odgovarajući plan kontrola.

Mjere koje treba poduzeti kod slučajnog izlaganja

Kod slučajnog izlaganja, potrebno se pridržavati nacionalnih smjernica o rukovanju materijalom ljudskog porijekla. Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u dodiru s Holoclarom moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje treba poduzeti za zbrinjavanje lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalom koji je bio u dodiru s Holoclarom (krutim i tekućim otpadom) mora se rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjericama za rukovanje materijalom ljudskog porijekla.