

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Ekspandowane *ex vivo* autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Produkt leczniczy Holoclar ma postać przezroczystej, okrągłej płytki utworzonej z 300 000 do 1 200 000 żywych autologicznych komórek ludzkiego nabłonka rogówki (79 000 - 316 000 komórek/cm²), w tym średnio 3,5% (0,4 do 16%) komórek macierzystych rąbka rogówki oraz komórek przejściowo namnażających się i ostatecznie zróżnicowanych, pochodzących z komórek macierzystych, przytwierdzonych do warstwy podporowej z fibryny o średnicy 2,2 cm, i umieszczonych w podłożu transportowym.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tkanka zastępcza żywa.
Przezroczysta, okrągła płytka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim niedoborem komórek macierzystych rąbka rogówki (zdefiniowanym jako obecność powierzchniowej neowaskularyzacji rogówki w co najmniej dwóch kwadrantach rogówki, obejmującej też centralny obszar rogówki, oraz ciężkie upośledzenie ostrości wzroku) w jednym lub obu oczach, spowodowanym termicznym lub chemicznym oparzeniem oczu. Do wykonania biopsji wymagane jest co najmniej 1 - 2 mm² nieuszkodzonego rąbka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Holoclar powinien być podawany przez odpowiednio przeszkolonego i wykwalifikowanego specjalistę chirurgii oka, a jego stosowanie jest ograniczone wyłącznie do warunków szpitalnych.

Dawkowanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego.

Ilość komórek, jaką należy zastosować, zależy od rozmiarów powierzchni (pola w cm^2) rogówki. Każde opakowanie produktu Holoclar zawiera dawkę leczniczą przeznaczoną dla konkretnego pacjenta, zawierającą wystarczającą ilość komórek do pokrycia całej powierzchni rogówki. Zalecana dawka produktu Holoclar to 79 000 - 316 000 komórek/ cm^2 , co odpowiada 1 cm^2 produktu/ cm^2 powierzchni ubytku. Każde opakowanie produktu Holoclar przewidziane jest do jednej terapii. Leczenie może być powtarzane, jeśli lekarz prowadzący uzna to za wskazane.

Po podaniu (implantacji) produktu należy zastosować odpowiedni schemat antybiotykoterapii i leczenia przeciwpalnego zalecony przez lekarza (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane na temat stosowania produktu Holoclar u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Brak zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Upośledzenie czynności wątroby i nerek

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu Holoclar u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby i nerek.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Holoclar u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, są ograniczone. Aktualnie dostępne dane podane są w punkcie 4.8 i 5.1, jednakże brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Do implantacji.

Przed podaniem należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z unikalnymi informacjami o pacjencie podanymi na etykiecie leku Holoclar i w dołączonej dokumentacji.

Dokładne informacje techniczne dotyczące czynności związanych ze stosowaniem produktu Holoclar podane są w instrukcji szkoleniowej.

Biopsja

Do wytworzenia produktu Holoclar wymagane jest pobranie bioptatu 1 – 2 mm^2 nieuszkodzonego rąbka rogówki. Biopsję przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym. Przeprowadza się płukanie powierzchni oka przy użyciu jałowego, fizjologicznego roztworu soli do irygacji oka, a następnie oddziela się spojówkę od rąbka, aby odsłonić miejsce pobrania próbki rogówki. W celu pobrania bioptatu należy wykonać cięcie 2 x 2 mm.

Pobrany bioptat należy umieścić w dostarczonej jałowej probówce zawierającej podłoże transportowe. Bioptat musi być dostarczony do wytwórcy w ciągu 24 godzin od pobrania.

Postępowanie po wykonaniu biopsji

Po wykonaniu biopsji konieczne jest zastosowanie odpowiedniego schematu profilaktycznej antybiotykoterapii.

W niektórych przypadkach może okazać się, że komórki macierzyste rąbka pobrane od pacjenta nie nadają się do ekspandowania lub że niespełnione są kryteria zwolnienia produktu leczniczego z powodu słabej jakości bioptatu, osobniczych cech pacjenta lub niepowodzenia w procesie wytwarzania. W związku z tym, w niektórych przypadkach dostarczenie produktu Holoclar może być niemożliwe. Specjalista chirurgii oka zostanie o tym poinformowany w trakcie procesu wytwarzania, najwcześniej jak to możliwe, i powinien w takiej sytuacji wybrać alternatywną metodę leczenia dla danego pacjenta.

Implantacja

Produkt Holoclar jest przewidziany wyłącznie do stosowania w celu regeneracji rogówki autologicznymi komórkami macierzystymi, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem do stosowania i powinien być stosowany w warunkach aseptycznych w połączeniu z obwodowym nacięciem rąbka, uniesieniem spojówki i wycięciem włókniisto-naczyniowej tkanki rogówki w celu przygotowania miejsca ubytku. Następnie, należy umieścić wyhodowaną tkankę pod uniesioną spojówką. Przyciąć wystający nadmiar implantu i nałożyć 2 lub 3 szwy z wikrylu lub jedwabiu 8/0 na krawędź pokrytą spojówką w celu utworzenia fizycznego zamknięcia zmiany i unieruchomienia implantu. Powieki należy zabezpieczyć w pozycji zamkniętej plastrem Steri-Strip.

Zasadniczo produkt Holoclar jest implantowany w miejscowym znieczuleniu pozagałkowym lub okołogałkowym. Według uznania specjalisty chirurgii oka może być zastosowana inna metoda znieczulenia, z wyłączeniem stosowania znieczulenia miejscowego lidokainą lub środków znieczulających zawierających adrenalinę.

Postępowanie pooperacyjne

Po implantacji konieczne jest zastosowanie odpowiedniego schematu miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia przeciwzapalnego oraz profilaktycznej antybiotykoterapii.

Sugeruje się następujący schemat: doksycyklina w tabletkach 100 mg dwa razy na dobę (lub amoksycylina 500 mg dwa razy na dobę) oraz prednizon doustnie w dawce 0,5 mg/kg (maksymalnie 25 mg) na dobę, podawane przez 2 tygodnie od dnia operacji. Po 2 tygodniach należy odstawić antybiotykoterapię ogólnoustrojową, a dawkę prednizonu stopniowo zmniejszać do 0,25 mg/kg (maksymalnie 12,5 mg) na dobę przez jeden tydzień, do 0,125 mg/kg (maksymalnie 5,0 mg) na dobę w kolejnym tygodniu, a następnie przerwać podawanie prednizonu.

Dwa tygodnie po operacji należy rozpocząć miejscowe leczenie kortykosteroidem w postaci kropli do oczu z 0,1% deksametazonem bez środków konserwujących, stosując 1 kroplę trzy razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie zmniejszyć dawkę do 1 kropli dwa razy na dobę przez 1 tydzień i do 1 kropli raz na dobę przez kolejny tydzień. W razie utrzymującego się stanu zapalnego oka można kontynuować miejscowe podawanie kortykosteroidu.

Po implantacji należy wdrożyć odpowiedni harmonogram obserwacji.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, środków, które należy podjąć w przypadku przypadkowego narażenia i usuwania produktu Holoclar, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na surowicę bydlęcą i mysie komórki 3T3-J2.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności, nazwa produktu, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta przyjmującego produkt powinny być przechowywane przez 30 lat po upływie daty ważności.

Zastosowanie autologiczne

Holoclar jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie wolno go podawać innym pacjentom. Nie wolno podawać produktu Holoclar, jeśli informacje na etykietach produktu i numer serii nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Reakcje nadwrażliwości

Holoclar zawiera letalnie napromieniowane mysie fibroblasty linii komórkowej 3T3, może też zawierać śladowe ilości bydlęcej surowicy płodowej. Nie wolno stosować produktu u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na produkty mysie lub bydlęcą surowicę płodową (patrz punkt 4.3).

Przeniesienie czynnika zakaźnego

Holoclar może zawierać potencjalnie zakaźny materiał biologiczny, jednakże ryzyko z nim związane uważane jest za małe i kontrolowane na etapie wytwarzania. Pomimo, iż produkt Holoclar jest testowany pod kątem sterylności i obecności mykoplazm, istnieje ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Dlatego też przedstawiciele fachowego personelu medycznego podający produkt Holoclar muszą po leczeniu monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów infekcji oraz w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie.

Środki ostrożności przy stosowaniu

Należy przeprowadzić dokładną ocenę pacjenta, biorąc pod uwagę nie tylko potrzeby kliniczne kandydata, ale także zmiany biologiczne i patofizjologiczne w środowisku łóżyska rany, aby określić czas wykonania jakiegokolwiek zabiegu i umożliwić prawidłowe wszczepienie i wzrost komórek macierzystych żywej tkanki tworzących produkt Holoclar. W okresie implantacji produktu Holoclar należy przełożyć lub odroczyć równoległe zaplanowane zabiegi chirurgiczne.

Potencjalne czynniki wklajające obejmują: współistniejące nieprawidłowe ustawienie powiek, bliznowacenie spojówki spływające sklepienie worka spojówkowego, znieczulicę rogówki i/lub znieczulicę lub ciężką niedoczulicę spojówek, obecność skrzydlika oraz ciężki zespół suchego oka. Współistniejące zaburzenia oka powinny zostać skorygowane przed implantacją produktu Holoclar.

Na każdym etapie leczenia produktem Holoclar należy unikać stosowania miejscowo lidokainy lub środków znieczulających zawierających adrenalinę.

W przypadku pacjentów z ostrym stanem zapalnym lub zakażeniem oka/oczu zabieg należy odłożyć do czasu udokumentowanego wyzdrowienia, bowiem stan zapalny może mieć niekorzystny wpływ na powodzenie leczenia.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Holoclar oraz kropli do oczu zawierających benzalkoniowy chlorek i (lub) inne substancje konserwujące (patrz punkt 4.5).

Zabieg implantacji produktu Holoclar wiąże się ze stosowaniem antybiotyków i kortykosteroidów (patrz punkt 4.2). Lekarz powinien zapoznać się z istotnymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa podanymi w ChPL tych produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy unikać jednoczesnego stosowania miejscowo lidokainy lub środków znieczulających zawierających adrenalinę, ponieważ zmniejszają one skuteczność tworzenia kolonii.

Należy unikać stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium i/lub inne środki konserwujące. Chlorek benzalkonium (podobnie jak inne czwartorzędowe związki amoniowe) ma działanie cytotoksyczne, a krople do oczu zawierające ten środek konserwujący mogą uszkodzić nabłonek rogówki, w szczególności proliferacyjną warstwę podstawną, odsłoniętą podczas procedury implantacji. Należy unikać innych środków o działaniu cytotoksycznym.

Nie zgłoszono żadnych interakcji pomiędzy produktem Holoclar a produktami do stosowania w postępowaniu po biopsji/po operacji, sugerowanymi w punkcie 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Holoclar u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

Ze względów ostrożności i w świetle wymaganego pooperacyjnego leczenia farmakologicznego, zaleca się unikanie implantacji produktu Holoclar w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ze względów ostrożności nie zaleca się implantacji produktu Holoclar w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu Holoclar na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Holoclar wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na chirurgiczny charakter zabiegu implantacji. W związku z tym, po wszczepieniu produktu Holoclar należy zaniechać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, a pacjent powinien stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane to perforacja rogówki i wrzodzące zapalenie rogówki, które mogą wystąpić w ciągu 3 miesięcy po wszczepieniu produktu Holoclar w związku ze słabym wszczepieniem komórek macierzystych rogówki, oraz omdlenie wazowagalne występujące w pierwszym dniu po operacji z powodu bólu oka. Najczęstsze działania niepożądane to zaburzenia oka. Najczęściej występującymi działaniami związanym z zabiegiem chirurgicznym były: ból oka (4,0 %), uszkodzenie nabłonka rogówki (3,4 %) i wylew podspojówkowy (2,2 %), występujący przeważnie w pierwszym dniu po zabiegu i w większości przypadków o łagodnym nasileniu i ustępujący w ciągu kilku dni bez leczenia.

Lista działań niepożądanych przedstawiona w tabeli

Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów, którym implantowano produkt Holoclar, pochodzące z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, przedstawione są w poniższej tabeli. Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie rogówki, zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie wazowagalne, ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Wylew podspojówkowy, wylew w oku, ubytek nabłonka rogówki, ścieranie/erozja	Często

	rogówki, jaskra/wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zapalenie rogówki/wrzodziejące zapalenie rogówki, zapalenie brzegów powiek, ból oka	
	Zrosty spojówek, zarniniak spojówki przekrwienie spojówek, obrzęk rogówki, perforacja rogówki, ściężczenie rogówki, zmętnienie rogówki, przerost rogówki, zapalenie oka, przekrwienie, podrażnienie oka, światłowstręt, entropium, trichiasis, rozszerzenie źrenic, zwiększone łzawienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Krwawienie podskórne, alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Metaplasja implantu, wynaczynienie miejsca wszczepienia implantu, uczucie ciała obcego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Powikłania operacji oka	Często
	Niepowodzenie wszczepienia, przerwanie szwu, utrzymujący się ubytek nabłonka rogówki, wymioty związane z zabiegiem	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszane indywidualne działania niepożądane niezwiązane z zabiegiem chirurgicznym to ból oka (4,0 %) i ubytek nabłonka rogówki (3,4 %). Jaskra (1,9 %) jest najczęstszym działaniem niepożądanym uważanym za związane z leczeniem kortykosterydami (patrz punkty 4.2 i 4.4). Doniesienia o jaskrze obejmują też działania niepożądane w postaci zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Dzieci i młodzież

Nie ma informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Holoclar u dzieci w wieku do 5 lat i dostępne są tylko ograniczone informacje dotyczące pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Profil działań niepożądanych obserwowany u pacjentów pediatrycznych w badaniach HLSTM01 (wiek 13, 14 i 16 lat), HLSTM02 (wiek 8 i 14 lat) i HOLOCORE (6 do 13 lat) nie różnił się od obserwowanego w populacji dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są tylko ograniczone informacje dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (n = 16, > 65 lat) i bardzo podeszłym wieku (n = 4, > 75-84 lat).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, inne leki oftalmologiczne, kod ATC: S01XA19

Mechanizm działania i efekt farmakodynamiczny

Mechanizm działania produktu Holoclar polega na zastąpieniu nabłonka rogówki i utraconych komórek macierzystych rąbka u pacjentów, których rąbek został zniszczony z powodu oparzenia oka. Zgodnie z zamierzeniem, w procesie naprawy uszkodzonej rogówki podane komórki macierzyste mają mnożyć się symetrycznie i asymetrycznie, zapewniając różnicowanie i migrację, prowadząc do regeneracji nabłonka rogówki, jak również utworzyć zapasową pulę komórek macierzystych, które będą mogły stale regenerować nabłonek rogówki.

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań farmakodynamicznych produktu Holoclar.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego oceniano w trzech retrospektywnych, seriach przypadków, nierandomizowanych i niekontrolowanych badaniach (HLSTM01, HLSTM02 i HLSTM04), zbierając wszystkie informacje kliniczne od wszystkich leczonych pacjentów z dostępną dokumentacją źródłową i obserwacją do 10 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Holoclar oceniano także w prospektywnym, interwencyjnym, wielonarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu bez grupy kontrolnej (HLSTM03 lub HOLOCORE) z udziałem łącznie 80 pacjentów oraz w jego długoterminowej obserwacji (HOLOCORE FOLLOW-UP lub HOLOCORE -FU).

Kluczowym badaniem HLSTM01 było wieloośrodkowe, retrospektywne, nierandomizowane, badanie serii przypadków bez grupy kontrolnej, obejmujące 106 pacjentów obojga płci, wykazujących umiarkowany lub ciężki niedobór komórek macierzystych rąbka (ang. *limbal stem cell deficiency* - LSCD) z powodu oparzeń oczu.. Umiarkowany lub ciężki LSCD zdefiniowany był na podstawie zajęcia co najmniej dwóch kwadrantów powierzchni rogówki przez nowe naczynia powierzchowne. Analiza pierwszorzędowego kryterium skuteczności leczenia objęła w sumie 104 pacjentów w wieku od 13 do 79 lat (średnia 46,8 roku). W momencie podawania produktu średni czas trwania schorzenia od momentu urazu wynosił 18 lat (mediana 10 lat); 99% pacjentów miało zmętnienie rogówki, a 90% miało poważne upośledzenie wzroku (1/10 lub mniej wg. Snellena). Powodzenie zabiegu oceniano na podstawie obecności stabilnego nabłonka rogówki (tzn. braku ubytków nabłonka) bez znaczącego nawrotu neowaskularyzacji (nie więcej niż jeden kwadrant, bez zajęcia centralnego obszaru rogówki) po 12 miesiącach od zabiegu. Łącznie, w 75 (72,1%) przypadkach odnotowano pomyślny wynik leczenia. Wyniki te zostały potwierdzone w analizie wrażliwości, w której powierzchniowa neowaskularyzacja oceniana była przez niezależnego eksperta na podstawie zanonimizowanych zdjęć oczu pacjentów wykonanych przed i po implantacji produktu Holoclar.

Dodatkowe, istotne klinicznie parametry oceniane były jako drugorzędne kryteria oceny skuteczności.

Odsetek pacjentów z objawami (ból, pieczenie lub światłowstręt) zmniejszył się znacząco od okresu przedoperacyjnego (40 pacjentów z co najmniej jednym objawem; 38,5%) do jednego roku po operacji (12 pacjentów; 11,5%).

U 51 pacjentów (49,0%) ostrość wzroku poprawiła się o co najmniej jedną pełną linię na tablicy Snellena (lub jedną kategorię w przypadkach ciężkiego upośledzenia wzroku). Odsetek pacjentów z poprawą ostrości wzroku był większy wśród pacjentów bez blizn na zrębie rogówki (15/18 pacjentów, 83,3%), niż u pacjentów z bliznami (36/81 pacjentów; 44,4%). Po przekształceniu kategoriowych wartości ostrości wzroku na logarytm minimalnej rozdzielczości kątowej (ang.: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution - logMAR), stwierdzono, że u 47% pacjentów (40 z 85 pacjentów bez brakujących danych) wystąpiła poprawa równa lub większa niż trzy równoważniki linii Snellena.

Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów przeszło keratoplastykę po zastosowaniu produktu ze wskaźnikiem powodzenia 42,1% (n = 24) jeden rok po zabiegu przeszczepienia rogówki (tzn. ze stabilnym nabłonkiem rogówki, bez znaczącego nawrotu neowaskularyzacji).

Kluczowe badanie HOLOCORE było międzynarodowym, wielośrodkowym, prospektywnym, otwartym, niekontrolowanym, interwencyjnym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Holoclar w przywracaniu nabłonka rogówki u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego LSCD spowodowanym oparzeniami oczu. W badaniu wzięło udział łącznie 76 osób dorosłych i 4 pacjentów pediatrycznych obojga płci. Do oceny bezpieczeństwa włączono pacjentów pediatrycznych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których przeszczepienie zakończyło się sukcesem po 12 miesiącach od pierwszego leczenia. Niezależni oceniający ocenili powodzenie przeszczepu na podstawie zdjęć 2D u 41% dorosłych pacjentów z możliwymi do oceny wynikami po roku od pierwszego zabiegu, a u 57,8% pacjentów zaobserwowano obniżenie stopnia neowaskularyzacji powierzchniowej rogówki w ten sam okres.

Odsetek pacjentów, którzy odnieśli sukces w przeszczepieniu, jak również uzyskali inną poprawę, jak ocenili badacze ośrodka na podstawie bezpośredniej oceny instrumentalnej i klinicznej, był wyższy niż ten uzyskany przez niezależnych oceniających na zdjęciach; w szczególności badacze ośrodka ocenili, że ogółem leczenie było skuteczne u 77,0% pacjentów, a u 82% pacjentów nie stwierdzono uszkodzeń nabłonka.

Ponadto, powodzenie przeszczepu ocenione przez niezależnych oceniających było wyższe w przypadku oceny zgodnej z wytycznymi papierowymi Global Consensus w przypadku 50,9% pacjentów u których uzyskano wynik korzystny. Podobnie poprawa stopnia zaawansowania LSCD według wytycznych Global Consensus była większa (60,9%) niż odsetek oceniany metodą kwadrantów (57,8% pacjentów doświadczyło obniżenia stopnia powierzchownej neowaskularyzacji rogówki według niezależnych oceniających).

Podczas ostatniej wizyty u 82% pacjentów nie stwierdzono żadnych uszkodzeń nabłonka, u 49,2% prawidłowe przekrwienie rąbka, a u 44,3% wrażliwość rogówki w normie. Długotrwałe objawy LSCD uległy poprawie, u 75,4% pacjentów nie występowało uczucie pieczenia, a 78,7% nie zgłaszało już bólu. Ogólny wzrok poprawił się w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) we wszystkich punktach czasowych statystycznie istotnych ($p < 0,001$), podczas gdy ogólny stan zdrowia został utrzymany.

Pacjenci, u których wszczepienie produktu Holoclar zakończyło się pomyślnie na koniec badania HOLOCORE (wynik rok po wszczepieniu produktu Holoclar) przystąpili do badania HOLOCORE-FU, którego celem było ustalenie długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji implantacji produktu Holoclar oraz potwierdzenie korzyści w okresie do sześciu lat od leczenia. Skuteczność utrzymywała się przez cały okres obserwacji, przy czym skuteczność wynosiła co najmniej 60,0% po roku od przeszczepienia (dzień 1 badania HOLOCORE-FU) do maksymalnie 100% po sześciu latach od przeszczepienia (dzień 1800 badania HOLOCORE -badanie FU). W celu długoterminowej oceny bezpieczeństwa i tolerancji działania niepożądane z badania głównego i badania kontrolnego połączono, aby zapewnić identyfikację potencjalnego wzorca bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji. W badaniu kontrolnym nie wystąpiło żadne nowe poważne zdarzenie niepożądane; zgłoszono 1 przypadek zmętnienia rogówki związanego ze stosowaniem produktu Holoclar.

Ponadto dwa lata po wszczepieniu produktu Holoclar u pacjentów, którzy przeszli keratoplastykę, przeszczep rogówki zakończył się sukcesem: 85,7% (n/N = 12/14 w ocenie opartej na metodzie kwadrantów i 93,3% (n/N = 14/15) w przypadku powodzenia opierało się na ogólnej ocenie klinicznej badacza.

Wyniki badania wskazują również na synergii ACLSCT z produktem Holoclar i keratoplastyką w leczeniu LSCD.

Pacjenci w podeszłym wieku

Do badania HLSTM01 włączono w sumie siedmiu pacjentów (6,7% populacji badania) w wieku 65 lat lub więcej w punkcie początkowym, siedmiu kolejnych pacjentów (24,1%) oryginalnie włączono do badania HLSTM02, a 6 pacjentów (8,2%) włączono do badania HOLOCORE. Dane z tych badań, chociaż ograniczone w odniesieniu do liczby pacjentów, wykazują wskaźnik powodzenia i poziom skuteczności podobny do obserwowanego w łącznej populacji leczonych pacjentów.

Długoterminowe dane zebrane w badaniu HOLOCORE-FU potwierdziły bezpieczeństwo produktu Holoclar, ponieważ nie wystąpiły żadne powiązane zdarzenia niepożądane, przy jednoczesnym utrzymaniu wskaźnika skuteczności. U dwóch z 4 pacjentów obserwowanych w długoterminowym badaniu uzyskano sukces: 1 utrzymał sukces jak w HOLOCORE, a 1 odniósł sukces po keratoplastyce. Spośród pozostałych dwóch, których wynik był niepowodzeniem na podstawie pomiaru CNV w ćwiartkach, jeden został uznany za pomyślny na podstawie oceny klinicznej badacza, a ostateczny wskaźnik powodzenia wyniósł 75% według ogólnej oceny badacza.

Dzieci i młodzież

Do badań HLSTM01 i HLSTM02 włączono łącznie pięciu pacjentów w wieku 8–17 lat. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie różnił się od profilu działań niepożądanych u dorosłych.

Do badania HOLOCORE włączono 4 pacjentów w wieku od 6 do 13 lat (2 mężczyzn i 2 kobiety). Tych kilku pacjentów nie włączono do analizy skuteczności, ale wszystkie parametry wykazały poziom skuteczności podobny do obserwowanego ogółem u leczonych pacjentów. W grupie dzieci i młodzieży wystąpiło ogółem 12 działań niepożądanych, żadne nie zostało uznane za poważne, 2 uznano za prawdopodobnie związane z zabiegiem chirurgicznym związanym z przeszczepieniem produktu Holoclar, ale żadne nie zostało uznane za związane z zabiegiem wszczepienia produktu Holoclar.

Długoterminowe dane zebrane w badaniu HOLOCORE-FU z udziałem 2 dzieci (6 i 13 lat) objętych badaniem potwierdziły bezpieczeństwo preparatu Holoclar, ponieważ nie wystąpiły żadne powiązane działania niepożądane. Wyniki uzyskane u tych pacjentów nie wykazały powodzenia leczenia, co potwierdziło negatywny wynik badania HOLOCORE w ich przypadku po 1 roku obserwacji. Nie przedstawiono żadnych długoterminowych informacji na temat pozostałych dwóch pacjentów pediatrycznych leczonych w badaniu HOLOCORE, u których wynik był pomyślny po 1 roku, i którzy nie zostali włączeni do badania kontrolnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt jest implantowany miejscowo.

Z uwagi na charakter i przewidziane zastosowanie kliniczne produktu Holoclar, konwencjonalne badania farmakokinetyczne wchłaniania, metabolizmu i eliminacji nie mają zastosowania. Analiza immunohistochemiczna rogówki pobranej podczas keratoplastyki od pacjentów po leczeniu produktem Holoclar wykazała, że przeszczepione komórki macierzyste tworzą prawidłową warstwę wielowarstwowego nabłonka rogówki, która nie przemieszcza się w spojówce ani w dół oraz nie nacieka na podstawowe struktury oka.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ograniczone do testów działania onkogenego *in vitro* na hodowlach ludzkich komórek autologicznych. Testy te obejmowały kariotyp komórkowy, wzrost niezależny od przyczepności (wzrost komórek w miękkim agarze) oraz proliferację zależną od czynnika wzrostu. W badaniach *in vitro* nie wykazano żadnych dowodów na wzrost komórek niezależny od kontaktu z podłożem, wzrost niezależny od czynnika wzrostu, nieprawidłowy kariotyp lub zdarzenia unieśmiertelniające, wskazujące na możliwe działanie onkogenne.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Holoclar wykazane jest w wynikach dwóch retrospektywnych badań klinicznych.

Z uwagi na charakter i przewidziane zastosowanie kliniczne tego autologicznego produktu z komórek dorosłych, uważa się, że konwencjonalne niekliniczne badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie mają zastosowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Podłoże transportowe (zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą).

Rusztowanie z fibryny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt Holoclar nie powinien być stosowany z innymi produktami leczniczymi w okresie pooperacyjnym do czasu pełnego odtworzenia ciągłości nabłonka rogówki, ponieważ nie wykonywano formalnych badań dotyczących zgodności. Wyjątkiem są podawane systemowo antybiotyki stosowane profilaktycznie i kortykosteroidy w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

6.3 Okres ważności

36 godzin.

Produkt Holoclar musi być zastosowany przed upływem 15 minut od otwarcia pojemnika bezpośredniego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 15 °C do 25 °C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nie napromieniowywać (np. promieniami RTG).

Nie sterylizować.

Przechowywać stalowy pojemnik bezpośredni szczelnie zamknięty w celu ochrony przed skażeniem bakteriami, grzybami lub wirusami.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Produkt Holoclar dostarczany jest w postaci dawki leczniczej przeznaczonej dla konkretnego pacjenta, w zakręcanym pojemniku. Każdy pojemnik zawiera 3,8 cm² autologicznego ludzkiego nabłonka rogówki przymocowanego do rusztowania z fibryny i zanurzonego w podłożu transportowym.

Pojemnik ten umieszczony jest w drugim pojemniku z tworzywa sztucznego, który z kolei zamknięty jest w jałowej, szczelnie zamkniętej kopercie z tworzywa sztucznego. Koperta ta umieszczona jest w niejałowym termoizolowanym pudełku do transportu narzędzi, wyposażonym w czujnik temperatury. Termoizolowane pudełko umieszczone jest w plastikowej torbie transportowej z zamkiem zip-lock.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Holoclar należy transportować na terenie zakładu w zamkniętych, nietłukących się i szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera materiał biologiczny. Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z produktem Holoclar muszą podejmować odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i okularów ochronnych) w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Produkt Holoclar przewidziany jest wyłącznie do stosowania autologicznego. Przed implantacją należy dokładnie sprawdzić, czy tożsamość pacjenta zgadza się z danymi identyfikacyjnymi pacjenta/dawcy podanymi w dokumentacji wysyłkowej i na pojemniku z produktem.

Należy unikać potrząsania, odwracania i innych naprężeń mechanicznych pojemnika z produktem Holoclar.

Nie wolno sterylizować produktu Holoclar. Należy dokładnie skontrolować wzrokowo pojemnik i zamknięcie pod kątem jakiegokolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia bezpośredniego opakowania produktu Holoclar, zmiany wyglądu produktu i (lub) obecności widocznych cząstek stałych, produktu nie należy stosować i zwrócić go do wytwórcy. Jeżeli temperatura w termoizolowanym pudełku odbiega od temperatury właściwej dla warunków przechowywania, należy skontaktować się z wytwórcą.

Więcej informacji znajduje się w materiałach edukacyjnych.

Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku przypadkowego narażenia

Należy unikać przypadkowego narażenia na produkt Holoclar. W razie przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi obchodzenia się z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie mogły mieć kontakt z produktem Holoclar, należy odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym.

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas utylizacji produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera potencjalnie zakaźny materiał biologiczny. Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Holoclar (odpady stałe lub płynne) muszą być traktowane jako potencjalnie skażone odpady i utylizowane zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Holostem s.r.l.,
Via Glauco Gottardi 100,
41125, Modena,
Włochy
Telefon: +39 059 2058070
Telefaks: +39 059 2058115

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/987/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lutego 2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

<{MM/RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Następujące dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka są niezbędne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu:

Materiały edukacyjne dla personelu medycznego zapewniające przeszkolenie we właściwym stosowaniu produktu oraz minimalizacji ryzyka, obejmujące najważniejsze aspekty:

- doboru pacjentów,
- identyfikacji pacjentów i stosowania identyfikatorów,

- biopsji, implantu i opieki pooperacyjnej,
- przeciwwskazania do stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium,
- unikania jednoczesnego stosowania miejscowego lidokainy lub środków znieczulających zawierających adrenalinę
- ryzyka wystąpienia jaskry i zapalenia brzegów powiek,
- zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych.

Materiały edukacyjne powinny także zawierać instrukcję szkoleniową, jak i program szkolenia, który będzie obejmować weryfikację zrozumienia przez lekarzy przedstawionego szkolenia.

Materiały edukacyjne dla pacjentów i/lub opiekunów mają obejmować następujące kluczowe elementy i kwestie:

- przeciwwskazanie do stosowania kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium,
- działania niepożądane leczenia antybiotykami i kortykosterydami stosowanego po implantacji,
- zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TORBA Z ZAMKIEM ZIP-LOCK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa

Ekspandowane *ex vivo* autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Produkt leczniczy Holoclar ma postać przezroczystej, okrągłej płytki utworzonej z 300 000 do 1 200 000 żywych autologicznych komórek ludzkiego nabłonka rogówki (79 000 - 316 000 komórek/cm²), w tym średnio 3,5% (0,4 do 16%) komórek macierzystych rąbka rogówki oraz komórek przejściowo namnażających się i ostatecznie zróżnicowanych, pochodzących z komórek macierzystych, przytwierdzonych do warstwy podporowej z fibryny o średnicy 2,2 cm i utrzymywanych w podłożu transportowym.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Podłoże transportowe (zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą).

Rusztowanie z fibryny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tkanka zastępcza żywa.

Każdy pojemnik zawiera 3,8 cm² autologicznego ludzkiego nabłonka rogówki przytwierdzonego do rusztowania z fibryny i zanurzonego w podłożu transportowym.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do jednorazowego zastosowania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do implantacji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Potencjalnie zakażony materiał biologiczny.

Obchodzić się z ostrożnością, unikać wstrząsania, odwracania i innych naprężeń mechanicznych.

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): Dzień / miesiąc / rok

O godz.: Godzin / minut (CET)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze od 15 °C do 25 °C.

Przechowywać stalowy pojemnik bezpośredni szczelnie zamknięty w celu ochrony przed skażeniem bakteriami, grzybami lub wirusami.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nie sterylizować.

Nie napromieniowywać (np. promieniami RTG).

Każda seria wysyłana jest w transporterze termoizolowanym o kontrolowanej temperaturze do transportu narządów.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera potencjalnie zakaźny materiał biologiczny. Niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami dotyczącymi postępowania z odpadami pochodzącymi od ludzi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/987/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<Nie dotyczy.>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KOPERTA Z TWORZYWA SZTUCZNEGO (OPAKOWANIE TRZECIORZĘDNE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa.

Ekspandowane ex vivo autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Produkt zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Produkt leczniczy Holoclar ma postać przezroczystej okrągłej płytki utworzonej z 300 000 do 1 200 000 żywych autologicznych komórek ludzkiego nabłonka rogówki (79 000 - 316 000 komórek/cm²), w tym średnio 3,5% (0,4 do 16%) komórek macierzystych rąbka rogówki oraz komórek przejściowo namnażających się i ostatecznie zróżnicowanych, pochodzących z komórek macierzystych, przytwierdzonych do warstwy podporowej z fibryny o średnicy 2,2 cm, umieszczonych w podłożu transportowym.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Podłoże transportowe (zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą).

Rusztowanie z fibryny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tkanka zastępcza żywa.

Każdy pojemnik zawiera 3,8 cm² autologicznego ludzkiego nabłonka rogówki przytwierdzonego do rusztowania z fibryny i zanurzonego w podłożu transportowym.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do jednorazowego zastosowania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do implantacji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Potencjalnie zakażony materiał biologiczny.
Obchodzić się z ostrożnością, unikać wstrząsania, odwracania i innych naprężeń mechanicznych.
Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): [Dzień / miesiąc / rok]
O godz.: [Godzin / minut (CET)]

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C
Przechowywać stalowy pojemnik bezpośredni szczelnie zamknięty w celu ochrony przed skażeniem bakteriami, grzybami lub wirusami.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
Nie sterylizować.
Nie napromieniowywać (np. promieniami RTG).
Każda seria wysyłana jest w transporterze termoizolowanym o kontrolowanej temperaturze do transportu narzędzi.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera potencjalnie zakaźny materiał biologiczny. Niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami dotyczącymi postępowania z odpadami pochodzącymi od ludzi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Włochy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/987/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Numer serii (Lot):
Imię i nazwisko pacjenta:
Data urodzenia pacjenta:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<Nie dotyczy.>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ZAKRĘCANY POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Holoclar

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

DATA:

GODZINA: (Strefa czasowa)

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Logo podmiotu odpowiedzialnego: Holostem s.r.l.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Holoclar, 79 000 - 316 000 komórek/cm², tkanka zastępcza żywa.

Ekspandowane *ex vivo* autologiczne komórki ludzkiego nabłonka rogówki zawierające komórki macierzyste.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do chirurga.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym chirurgowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

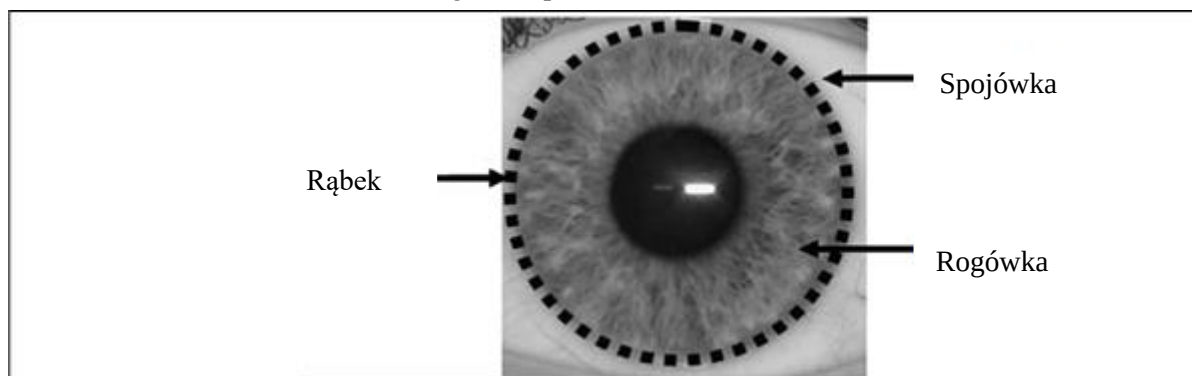
1. Co to jest Holoclar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Holoclar
3. Jak stosowany jest Holoclar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywany jest Holoclar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Holoclar i w jakim celu się go stosuje

Holoclar jest lekiem stosowanym w celu zastąpienia zniszczonych komórek rogówki, czyli przezroczystej warstwy pokrywającej kolorową tęczówkę od przodu oka, w tym komórek rąbka, które normalnie biorą udział w utrzymaniu oka w dobrym stanie.

Holoclar składa się z warstwy własnych komórek danego pacjenta, które zostały wyhodowane (ekspandowane w warunkach *ex vivo*) z próbki komórek rąbka pobranych z oka podczas drobnego zabiegu chirurgicznego zwanego biopsją. Każde opakowanie leku Holoclar jest wytwarzane dla konkretnego pacjenta i przeznaczone do jednego zabiegu, chociaż leczenie można powtarzać. Komórki użyte do wytworzenia leku Holoclar określa się jako autologiczne komórki rąbka.

- **Autologiczny** oznacza, że składa się z własnych komórek danego pacjenta.
- **Rąbek** jest częścią oka. Jest to pierścień otaczający kolorowy środek oka (tęczówkę). Poniższa ilustracja przedstawia lokalizację rąbka w oku.
- Rąbek zawiera **komórki rąbka**, które normalnie biorą udział w utrzymaniu oka w dobrym stanie, a część z nich stanowią **komórki macierzyste**, które mogą przekształcać się w nowe komórki. Te nowe komórki mogą zastąpić zniszczone komórki w oku.



Holoclar jest implantowany (wszczepiany) w celu regeneracji uszkodzonej powierzchni oka u dorosłych pacjentów. W razie silnego uszkodzenia oka przez oparzenie termiczne lub chemiczne, może dojść do powstania licznych blizn i uszkodzenia rąbka. Uszkodzenie rąbka powoduje zatrzymanie normalnego procesu gojenia, co oznacza, że uszkodzenie oka nigdy się prawidłowo nie zagoi.

Po pobraniu pewnej ilości zdrowych komórek rąbka, w laboratorium hoduje się nową warstwę zdrowych komórek na warstwie fibryny, stanowiącej rusztowanie białkowe. Następnie specjalista chirurgii oka wszczepia taką warstwę tkanki w uszkodzoną rogówkę, umożliwiając normalne wygojenie oka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Holoclar

Kiedy nie stosować leku Holoclar:

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub na surowicę bydlęcą lub komórki pochodzenia mysiego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Przed wszczepieniem leku Holoclar należy omówić to ze specjalistą chirurgii oka.

Holoclar przygotowywany jest dla konkretnego pacjenta z jego własnych komórek i nie wolno go stosować u jakiegokolwiek innego pacjenta.

Jeśli pacjent ma ostre zakażenie oczu lub obrzęk i zaczerwienienie (stan zapalny) oczu, leczenie powinno być odłożone do czasu wyzdrowienia.

Podczas wytwarzania leku Holoclar stosowane są dwa składniki pochodzenia zwierzęcego. Jeden z nich to surowica płodowa pochodząca od krów, stosowana w celu ułatwienia hodowli komórek pobranych od pacjenta. Drugi składnik to specjalny rodzaj inaktywowanych komórek mysich stosowanych w celu rozmnażania komórek rąbka pacjenta. Jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z tych składników, nie można stosować u niego tego leku (patrz wyżej w punkcie „Kiedy nie stosować leku Holoclar”).

Jeśli pacjent ma którykolwiek z następujących problemów dotyczących oczu, powinien on zostać wyleczony przed zastosowaniem tego leku:

- nierówne powieki;
- blizny na spojówce (warstwie ochronnej pokrywającej białko oka) z uszkodzeniem jej połączenia z powieką (spłycenie sklepienia spojówek);
- niezdolność odczuwania bólu przez oko (znieczulica lub niedoczulica rogówki lub spojówki);
- wrastanie spojówki na powierzchnię rogówki (skrzydlik);
- ciężki zespół suchego oka.

Inne przypadki, w których nie można stosować leku Holoclar

Nawet jeżeli chirurg pobierze małą próbkę komórek rąbka (podczas biopsji) konieczną do wytworzenia tego leku, może się okazać, że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia lekiem Holoclar. Przyczyną może być jakość próbki pobranej podczas biopsji, niewystarczająca do wytworzenia leku Holoclar, niemożność wyhodowania komórek w laboratorium lub niespełniająca wymagań jakość wyhodowanych komórek. W takiej sytuacji specjalista chirurgii oka poinformuje o tym pacjenta.

Dzieci i młodzież

Do tej pory leczono bardzo małą liczbę dzieci, w związku z czym dostępne są ograniczone dane wskazujące, czy stosowanie tego leku u dzieci jest bezpieczne oraz jaka jest jego skuteczność.

Problemy z nerkami lub wątrobą

Jeśli pacjent ma chorobę nerek lub wątroby, należy powiedzieć o tym chirurgowi przed rozpoczęciem leczenia.

Holoclar a inne leki

Niektóre krople do oczu zawierają środek konserwujący o nazwie chlorek benzalkonium. Składnik ten uszkodzi komórki, z których składa się Holoclar. Nie można stosować kropli do oczu zawierających chlorek benzalkonium i/lub innych środków konserwujących. Należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią lub przypuszcza że może być w ciąży, leczenie tym lekiem powinno być odroczone.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Holoclar wszczepiany jest chirurgicznie do oka pacjenta, co wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W związku z tym pacjent nie powinien kierować pojazdem ani obsługiwać maszyn po wszczepieniu leku Holoclar do oka, dopóki specjalista chirurgii oka nie uzna że jest to bezpieczne. Pacjent powinien dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza.

3. Jak stosować Holoclar

Holoclar może być przepisany i zastosowany (wszczepiony) tylko przez chirurga-okulistę w szpitalu. Leczenie lekiem Holoclar składa się z dwóch etapów.

Wizyta 1: Wykonanie biopsji

Podczas pierwszej wizyty specjalista chirurgii oka wykona biopsję, polegającą na pobraniu bardzo małej ilości tkanki zawierającej komórki rąbka (z oka pacjenta). Przed biopsją lekarz poda do oka krople znieczulające, a następnie wykonana biopsję. Próbką pobrana podczas biopsji zostanie użyta do wytworzenia leku Holoclar. Po wykonaniu biopsji specjalista chirurgii oka przepisze cykl leczenia antybiotykami w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Wytworzenie leku Holoclar zajmie kilka tygodni.

Wizyta 2: Wszczepienie (implantacja) leku Holoclar

Podczas drugiej wizyty specjalista chirurgii oka przeprowadzi następujące czynności:

- znieczulenie oka;
- usunięcie z rogówki warstwy blizn;
- pokrycie jej lekiem Holoclar.

W dniu operacji lekarz znieczuli oko, nałoży Holoclar, a następnie przymocuje krawędź nowej rogówki przy użyciu szwów, aby mieć pewność, że Holoclar pozostanie na miejscu. Powieki pacjenta będą zaklejone plastrem przez trzy dni, a samo oko będzie zabandażowane przez 10 do 15 dni po implantacji.

Po operacji lekarz przepisze pacjentowi kurację lekową w celu zapewnienia pełnego wygojenia: antybiotyki w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia oraz sterydy w celu zmniejszenia obrzęku i podrażnienia. **Bardzo** ważne jest zażywanie wszystkich leków przepisanych pacjentowi przez lekarza, w przeciwnym razie Holoclar może nie zadziałać.

Należy zapoznać się z ulotkami załączonymi do przepisanych leków, które zawierają dodatkowe informacje na ich temat.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Holoclar, należy zwrócić się do specjalisty chirurgii oka.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy produkt leczniczy, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych dotyka oka, a część z nich spowodowanych jest samą operacją lub powiązanym leczeniem farmakologicznym. Większość działań niepożądanych ma łagodne nasilenie i ustępuje w ciągu kilku tygodni.

Najpoważniejsze działania niepożądane to spowodowane niepowodzeniem leczenia problemy dotyczące rogówki (nadżerki) i perforacja rogówki, do czego może dojść w ciągu 3 miesięcy od wszczepienia leku Holoclar. W takiej sytuacji należy skontaktować się z chirurgiem prowadzącym pacjenta.

Częste: mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- krwawienie wokół miejsca operacyjnego wszczepienia leku Holoclar;
- problemy dotyczące rogówki (nadżerki);
- wzrost ciśnienia w oku (jaskra);
- ból oka;
- zapalenie rogówki;
- zapalenie brzegów powiek;
- powikłania oczne w wyniku operacji.

Niezbyt częste: mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów

- zaburzenia oka - przywieranie powieki, przekrwienie oczu, obrzęk i zapalenia oka, perforacja, ściężczenie i zmętnienie rogówki, podrażnienie oka, obrócenie powieki, zarost rzęs do wewnątrz, rozszerzenie źrenic i łzawienie;
- nadwrażliwość na światło;
- wzrost tkanki wokół implantu (metaplastja);
- uczucie ciała obcego w oku
- zakażenie rogówki;
- zapalenie spojówek
- pęknięcie szwu;
- omdlenie;
- ból głowy;
- nudności;
- wymioty;
- krwawienie ze skóry powiek;
- alergiczne zapalenie skóry

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywany jest Holoclar**

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C ani poniżej 15 °C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Do czasu operacji Holoclar należy przechowywać w stalowym pojemniku i plastikowej kopercie. Ma to na celu ochronę przed skażeniem bakteriami.

Nie napromieniowywać ani sterylizować.

Ponieważ lek ten będzie stosowany podczas operacji, szpital ponosi odpowiedzialność za jego właściwe przechowywanie przed zastosowaniem i w trakcie zastosowania, jak również właściwą utylizację.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Holoclar

- Substancja czynna zawiera 300 000 - 1 200 000 żywych komórek pochodzących z oka danego pacjenta, z czego średnio 3,5% stanowią komórki macierzyste. Każdy centymetr kwadratowy leku Holoclar zawiera 79 000 - 316 000 komórek.
- Produkt zawiera dwie substancje pomocnicze: jedna z nich to fibryna - przezroczysta warstwa podporowa, utrzymująca Holoclar w całości, a druga to płyn zawierający aminokwasy, witaminy, sole i węglowodany do przechowywania komórek we fiolce, określany jako „zmodyfikowane podłoże Dulbecco's modified Eagle's medium wzbogacone L-glutaminą”.

Jak wygląda Holoclar i co zawiera opakowanie

Holoclar stanowi warstwę komórek przeznaczonych do wszczepienia do oka pacjenta. Komórki te utrzymywane są w stanie żywym w małym jałowym pojemniku. Holoclar zapakowany jest w kilka kolejnych opakowań chroniących go przed bakteriami i zapewniających utrzymanie leku w stabilnej temperaturze przez 36 godzin, pod warunkiem przechowywania go w temperaturze pokojowej (15-25°C).

Każde opakowanie zawiera dawkę leczniczą przeznaczoną dla konkretnego pacjenta, zawierającą wystarczającą ilość komórek do pokrycia powierzchni rogówki danego pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Włochy

Telefon: +39 059 2058070

Faks: +39 059 2058115

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla pracowników służby zdrowia

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Holoclar należy transportować na terenie zakładu w zamkniętych, nietłukących się

i szczelnych pojemnikach.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki nabłonka rogówki. Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z produktem Holoclar muszą zachować odpowiednie środki ostrożności, nosząc rękawiczki, odzież ochronną i okulary ochronne, aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

Produkt Holoclar jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej, gotowym do wszczepienia. Produkt Holoclar musi być podawany przez odpowiednio przeszkolonego i wykwalifikowanego chirurga.

Podanie

Implantacja

Produkt Holoclar jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie wolno go podawać innym pacjentom. Nie wolno podawać produktu Holoclar, jeśli informacje na etykietach produktu i numer serii nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Produkt Holoclar powinien być stosowany w warunkach aseptycznych w połączeniu z obwodowym nacięciem rąbka, uniesieniem spojówki i wycięciem włóknisto-naczyniowej tkanki rogówki w celu przygotowania miejsca ubytku. Następnie, należy umieścić wyhodowaną tkankę pod uniesioną spojówką. Przyciąć wystający nadmiar implantu i nałożyć 2 lub 3 szwy z wikrylu lub jedwabiu 8/0 na krawędź pokrytą spojówką w celu utworzenia fizycznego zamknięcia zmiany i unieruchomienia implantu. Powieki należy zabezpieczyć w pozycji zamkniętej plastrem Steri-Strip.

Zasadniczo produkt Holoclar jest implantowany w miejscowym znieczuleniu pozagałkowym lub okołogałkowym. Według uznania specjalisty chirurgii oka może być zastosowana inna metoda znieczulenia, z wyłączeniem stosowania znieczulenia miejscowego lidokainą lub środków znieczulających zawierających adrenalinę.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Holoclar z kroplami do oczu zawierającymi benzalkoniowy chlorek i (lub) innymi środkami konserwującymi.

Procedura podawania produktu Holoclaru obejmuje stosowanie antybiotyków i kortykosteroidów. Po implantacji należy zastosować odpowiedni schemat miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia przeciwpalnego oraz profilaktyczną antybiotykoterapię.

Po implantacji należy przestrzegać odpowiedniego harmonogramu monitorowania.

Środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku przypadkowego narażenia

W przypadku przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które miały potencjalnie kontakt z produktem Holoclar, należy odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym.

Środki ostrożności podczas usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy i cały materiał, który miał kontakt z produktem Holoclar (odpady stałe i płynne) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego.