ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Holoclar 79000 - 316000 celule/cm^2 echivalent de țesut viu

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Celule epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Holoclar constă dintr-o folie circulară transparentă cu 300000 până la 1200000 de celule epiteliale umane autologe corneene viabile (între 79000 - 316000 celule/cm^2) inclusiv, în medie, 3,5% (0,4% până la 16%) celule stem de la nivelul limbului și celule amplificate tranzitoriu și celule diferențiate terminal, derivate din celulele stem, fixate pe un suport de fibrină cu diametrul de 2,2 cm și menținute în mediul de transport.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Echivalent de țesut viu.
Folie transparentă, circulară.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu deficit moderat până la sever de celule stem de la nivelul limbului (definită prin prezența neovascularizației corneene superficiale în cel puțin două cadrane corneene, cu implicarea corneei centrale, precum și prin afectarea gravă a acuității vizuale), unilateral sau bilateral, din cauza arsurilor oculare fizice sau chimice. Este nevoie de minim 1 - 2 mm^2 de limb nedeteriorat pentru biopsie.

4.2 Doze și mod de administrare

Holoclar trebuie administrat de către un chirurg instruit și calificat în mod corespunzător și este destinat numai pentru utilizare spitalicească.

<u>Doze</u>

Acest medicament este destinat doar utilizării autologe.

Cantitatea de celule administrate este dependentă de mărimea (suprafața în cm^2) suprafeței corneene. Fiecare preparat Holoclar conține o doză individuală de tratament, cu un număr suficient de celule pentru a acoperi întreaga suprafață a corneei. Doza recomandată de Holoclar este de 79000 - 316000 celule/cm^2, ceea ce corespunde cu 1 cm^2 de medicament/ cm^2 de defect. Fiecare

preparat Holoclar este conceput a fi un tratament unic. Tratamentul poate fi repetat, dacă acest lucru este considerat indicat de medicul curant.

Administrarea trebuie urmată de un program de tratament adecvat cu antibiotice și antiinflamatoare, conform recomandărilor medicului (vezi pct. 4.4)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Datele privind utilizarea Holoclar la vârstnici sunt limitate. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Insuficiență hepatică și renală
Nu sunt disponibile date privind utilizarea Holoclar la pacienții cu insuficiență hepatică și renală.

Copii și adolescenți
Datele privind siguranța și eficacitatea Holoclar la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani sunt limitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, însă nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare
Pentru implantare.

Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe eticheta Holoclar și documentele însoțitoare.

Detalii tehnice complete privind procedurile asociate cu utilizarea Holoclar sunt furnizate în manualul de informare.

Biopsie
Pentru prepararea Holoclar este necesară o biopsie de 1 – 2 mm^2 din partea nedeteriorată a limbului. Biopsia este efectuată sub anestezie locală. Se efectuează lavajul suprafeței oculare utilizându-se o soluție sterilă salină echilibrată pentru irigarea ochilor, acesta fiind urmat de desprinderea conjunctivei de limb, pentru expunerea perimetrului cornean de unde se recoltează proba. Este efectuată o incizie de 2 x 2 mm pentru extragerea biopsiei.
Biopsia este plasată în tubul steril de testare furnizat, conținând mediu de transport. Biopsia trebuie să fie primită de către producător în decurs de 24 de ore de la prelevare.

Tratamentul post-biopsie
După biopsie este obligatorie administrarea unui regim profilactic de tratament cu antibiotice.

În unele cazuri, este posibil ca celulele stem sursă de la nivelul limbului ale pacientului să nu fie expandabile sau criteriile de eliberare să nu fie îndeplinite din cauza biopsiei de calitate proastă, a caracteristicilor pacientului sau a unor probleme de fabricație. Prin urmare, este posibil ca Holoclar să nu poată fi livrat. Chirurgul va fi informat cât mai timpuriu posibil pe parcursul procesului și, prin urmare, ar trebui să aleagă o alternativă de tratament pentru pacient.

Implantare
Holoclar este destinat exclusiv utilizării în regenerarea celulelor stem autologe de la nivelul limbului, în conformitate cu indicația terapeutică aprobată și trebuie administrat în condiții aseptice în asociere cu peritomia la nivelul limbului, erodarea conjunctivei și excizia țesutului fibrovascular cornean în pregătirea patului defect. În continuare, țesutul cultivat este fixat sub conjunctiva erodată. Inserția în exces este ajustată, iar marginea este acoperită cu conjunctiva, aplicând 2 sau 3 suturi cu vicryl sau mătase 8/0 pentru a sigila leziunea și a fixa implantul. Pleoapele sunt ținute închise peste inserție cu bandă adezivă steri-strip.

Holoclar este implantat în general sub anestezie locală retrobulbară sau parabulbară. Pot fi implementate alte proceduri de anestezie, la latitudinea chirurgului, excluzând utilizarea anesteziei locale cu lidocaină sau a anestezicelor care conțin adrenalină.

Tratament post-operator
După implantare, este obligatorie administrarea unei scheme de tratament topic și sistemic adecvat cu antiinflamatoare și terapie profilactică cu antibiotice.

Se recomandă următoarea schemă de tratament: doxiciclină 100 mg comprimate de două ori pe zi (sau amoxicilină 500 mg de două ori pe zi) și prednison administrat oral într-o doză zilnică de 0,5 mg/kg (până la doza maximă de 25 mg) pe zi, administrate din ziua intervenției chirurgicale, timp de 2 săptămâni. După 2 săptămâni, administrarea antibioticelor sistemice trebuie oprită, iar doza zilnică de prednison trebuie redusă treptat la 0,25 mg/kg (maximum 12,5 mg) pe zi timp de 1 săptămână, la 0,125 mg/kg (maxim 5,0 mg) pe zi pentru următoarea săptămână, iar apoi oprită complet.

La două săptămâni după intervenția chirurgicală, trebuie inițiat un tratament topic cu corticosteroizi, cu dexametazonă picături oftalmice fără conservanți 0,1%, 1 picătură de trei ori pe zi timp de 2 săptămâni, apoi redus la 1 picătură de două ori pe zi timp de 1 săptămână și 1 picătură o dată pe zi pentru o altă săptămână. Administrarea topică de corticosteroid poate fi menținută în cazul inflamației oculare persistente.

Implantarea trebuie să fie urmată de un program adecvat de monitorizare.

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Holoclar, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la ser bovin și celule murine 3T3-J2.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

Utilizare autologă
Holoclar este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Holoclar este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentelor și numărul de serie nu corespund identității pacientului.

Reacții de hipersensibilitate
Holoclar conține celule fibroblaste murine 3T3 iradiate cu doza letală și poate conține urme de ser fetal bovin. Pacienții cu sensibilitate cunoscută la șoareci sau ser fetal bovin nu trebuie tratați (vezi pct. 4.3).

Transmiterea unui agent infecțios
Holoclar poate conține material biologic potențial infectat. Deși Holoclar este testat pentru sterilitate și micoplasmă, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Holoclar trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Precauții pentru utilizare
Pentru a stabili momentul oricărei proceduri și pentru a permite grefarea și creșterea adecvată a celulelor stem de țesut viu care constituie Holoclar, trebuie să se efectueze o evaluare amănunțită a pacientului luând în considerare nu numai nevoia clinică a candidatului, ci și modificările biologice și fiziopatologice din mediul patului plăgii. Intervențiile chirurgicale concomitente trebuie excluse și planificate înaintea sau ulterior implantării Holoclar.

Malpoziția concomitentă a pleoapelor, cicatricile conjunctivale cu scurtare de fornix, anestezia corneei și/ sau anestezia conjunctivală sau hipoestezia severă, pterigionul și xeroftalmia severă sunt factori potențiali de complicație. Afecțiunile oculare concomitente trebuie corectate înainte de implantarea Holoclar.

Trebuie evitate lidocaina topică sau anestezicele care conțin adrenalină la oricare dintre etapele tratamentului cu Holoclar.

Tratarea pacienților cu inflamație oculară acută sau infecții va fi amânată până la documentarea recuperării, deoarece inflamația poate compromite succesul tratamentului.

Utilizarea concomitentă a Holoclar cu picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu și/sau alți conservanți nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Procedura de administrare a Holoclar include utilizarea de antibiotice și corticosteroizi (vezi pct. 4.2). Pentru informații relevante despre siguranță, medicii vor consulta RCP-urile acestor medicamente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Utilizarea concomitentă a lidocainei topice sau a anestezicelor care conțin adrenalină trebuie evitată deoarece acestea reduc eficiența formării coloniilor.

Trebuie evitate picăturile oftalmice care conțin clorură de benzalconiu și/ sau alți agenți de conservare. Clorura de benzalconiu (precum și alți compuși cuaternari de amoniu) este citotoxică, iar picăturile oftalmice care conțin acest conservant pot deteriora epiteliul cornean, în special stratul bazal proliferativ, expus în timpul procedurii de implantare. Trebuie evitați alți agenți citotoxici.

Nu au fost raportate interacțiuni între Holoclar și tratamentul post-biopsie/ post-operator recomandat la pct. 4.2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Datele provenite din utilizarea Holoclar la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu sunt disponibile pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție și având în vedere necesitatea tratamentului post-operator, este de preferat să se evite utilizarea Holoclar în timpul sarcinii.

Alăptarea
Ca măsură de precauție, Holoclar nu este recomandat pentru implantare în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu sunt disponibile date clinice privind efectele Holoclar asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Holoclar are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, din cauza naturii chirurgicale a procedurii de bază pentru implantare. Prin urmare, în urma tratamentului cu Holoclar, trebuie amânată conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor, iar pacienții trebuie să urmeze sfatul medicului curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse sunt perforația corneană și cheratita ulcerativă, care pot să apară în interval de 3 luni de la implantarea Holoclar și sunt legate de grefarea precară a celulelor stem, și sincopa vasovagală produsă în prima zi după operație, din cauza durerii oculare. Cele mai frecvente reacții adverse sunt tulburările oculare. Reacțiile întâlnite cel mai frecvent în legătură cu procedura chirurgicală au fost durerea oculară (4,0 %), defectul epitelial cornean (3,4%) și hemoragia conjunctivală (2,2%), aceasta din urmă producându-se mai ales în prima zi după operație și tinzând să fie ușoară în intensitate și dispărând în câteva zile, fără tratament.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienții cu Holoclar implantat în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață sunt prezentate în tabel.

Următoarele categorii sunt utilizate pentru a clasifica reacțiile adverse în funcție de frecvența apariției: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100), rare (≥1/10 000 și <1/1 000), foarte rare (<1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	**Reacție adversă**	**Frecvență**
Infecții și infestări	Infecție corneană, conjunctivită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă vasovagală, cefalee	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Hemoragie conjunctivală, hemoragie oculară, defect epitelial cornean, abraziune/eroziune corneană, glaucom/presiune intraoculară crescută, cheratită/cheratită ulcerativă, blefarită, durere oculară	Frecvente
	Adeziune conjunctivală, granulom conjunctival, hiperemie conjunctivală, edem cornean, perforație corneană, subțiere corneană, opacitate corneană, hipertrofie corneană, inflamație oculară, hifem, iritație oculară, fotofobie, entropion, trichiază, midriază, lacrimație crescută	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hemoragie subcutanată, dermatită alergică	Mai puțin frecvente

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Metaplazie a implantului, extravazare la locul implantului, senzație de corp străin	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicație a intervenției chirurgicale oculare	Frecvente
	Grefare eșuată, ruptură a suturii, defect epitelial cornean persistent, vărsături asociate procedurii	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate
Durerea oculară (4,0%) și defectul epitelial cornean (3,4%) au fost cele mai frecvente reacții adverse individuale care nu sunt legate de procedura chirurgicală. Glaucomul (1,9%) a fost cea mai frecventă reacție adversă legată de tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.2 și 4.4). Rapoartele despre glaucom au inclus reacții adverse de presiune intraoculară.

Copii și adolescenți
Nu există nicio informație privind siguranța Holoclar la copii cu vârsta până la 5 ani și există numai informații limitate referitoare la pacienții cu vârsta între 6 și 17 ani. La pacienții copii și adolescenți incluși în studiile HLSTM01 (cu vârsta de 13, 14 și 16 ani), HLSTM02 (cu vârsta de 8 și 14 ani) și HOLOCORE (între 6 și 13 ani), profilul reacțiilor adverse nu a fost diferit de cel observat la populația adultă.

Vârstnici
Există numai informații limitate referitoare la pacienți vârstnici (n=16, >65 ani) și foarte vârstnici (n=4, 75-84 ani).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: oftalmologice, alte preparate oftalmologice, codul ATC: S01XA19

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice
Mecanismul de acțiune al Holoclar este înlocuirea epiteliului cornean și a celulelor stem pierdute de la nivelul limbului, la pacienții la care limbul a fost distrus de arsuri oculare. În cadrul procesului de reparare a corneei, se preconizează că celulele stem administrate se vor multiplica simetric și asimetric, determinând diferențiere și migrare pentru regenerarea epiteliului cornean, menținând în acela și timp un rezervor de celule stem care să poată regenera în continuu epiteliul cornean.

Nu au fost efectuate studii farmacodinamice convenționale pentru Holoclar.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța medicamentului au fost evaluate în trei studii retrospective, pe serie de cazuri, nerandomizate, necontrolate (HLSTM01, HLSTM02 și HLSTM04), care au colectat toate informațiile clinice de la toți pacienții tratați cu documentație sursă disponibilă, cu o urmărire de până la 10 ani. Eficacitatea și siguranța Holoclar au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu intervențional prospectiv, multinațional, multicentric, în regim deschis, necontrolat (HLSTM03 sau HOLOCORE) la care au participat, în total, 80 de pacienți, și în urmărirea pe termen lung a acestuia (HOLOCORE FOLLOW-UP sau HOLOCORE-FU).

Studiul pivot HLSTM01 a fost un studiu clinic retrospectiv, cu centre multiple, pe serie de cazuri, necontrolat, nerandomizat, efectuat pentru a evalua eficacitatea potențială și siguranța Holoclar la un set de 106 pacienți de ambele sexe, care prezentau un deficit moderat până la sever de celule stem de la nivelul limbului (LSCD) din cauza arsurilor oculare. LSCD moderat până la sever a fost definit după invazia neovaselor superficiale în cel puțin două cadrane ale suprafeței corneei. Un total de 104 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 13 și 79 de ani (media de 46,8 ani) au fost incluși în analiza principală de eficacitate. La administrarea medicamentului, durata medie a afecțiunii din momentul lezării era de 18 ani (în medie de 10 ani), 99% dintre pacienți prezentau opacitate corneană și 90% dintre ei aveau afectare vizuală severă (1/10 sau mai puțin pe modelul Snellen). Succesul procedurii a fost evaluat pe baza prezenței unui epiteliu cornean stabil (adică absența defectelor epiteliale), fără recurența semnificativă a neovascularizației (nu mai mult de un cadran, fără implicarea corneană centrală) la 12 luni post-intervenție. Un total de 75 (72,1%) de tratamente au fost raportate ca având un rezultat de succes. Aceste rezultate au fost confirmate într-o analiză de sensibilitate în care neovascularizația superficială a fost evaluată în regim orb, de un evaluator independent, pe baza unor fotografii ale ochilor pacienților realizate înainte și după implantarea Holoclar.

Alți parametri relevanți clinici au fost analizați în cadrul evaluărilor secundare de eficacitate.

Proporția de pacienți cu simptome (durere, senzație de arsură sau fotofobie) a scăzut semnificativ din faza pre-chirurgie (40 pacienți cu cel puțin un simptom; 38,5%) până la un an după procedură (12 pacienți; 11,5%).

Cincizeci și unu de pacienți (49,0%) au prezentat o îmbunătățire a acuității vizuale de cel puțin o linie completă pe modelul Snellen (sau de o categorie, pentru cazurile de afectare gravă). Proporția de pacienți cu îmbunătățire a acuității vizuale a fost mai mare în rândul celor fără o cicatrice a stromei corneene (15/18 pacienți, 83,3%), decât la cei cu cicatrizare (36/81 pacienți, 44,4%). Atunci când valorile categorice pentru acuitatea vizuală au fost convertite in logaritmul unghiului minim de rezoluție (LogMAR), 47% din cazuri (40 pe 85 cu valori non-lipsă) au prezentat o îmbunătățire mai mare sau egală cu 3 echivalente de linie Snellen.

La cincizeci și șapte de pacienți s-a efectuat o keratoplastie după utilizarea medicamentului, cu o rată de succes de 42,1% (N=24) la un an de la transplantul de cornee (mai exact cu epiteliu cornean stabil, fără recurență semnificativă a neovascularizației).

Studiul pivot HOLOCORE a fost un studiu clinic intervențional multinațional, multicentric, prospectiv, în regim deschis, necontrolat, pentru a evalua eficacitatea și siguranța Holoclar în ceea ce privește restaurarea epiteliului cornean la pacienții cu LSCD moderat până la sever din cauza arsurilor oculare. Studiul a inclus, în total, 76 de adulți și 4 copii și adolescenți de ambele sexe. Pacienții copii și adolescenți au fost incluși pentru evaluarea siguranței.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost procentajul de pacienți cu un transplant reușit la 12 luni de la primul tratament. Succesul transplantului a fost evaluat de evaluatori independenți, pe baza imaginilor 2D, ca fiind prezent la 41% dintre pacienții adulți cu rezultate evaluabile la un an după primul tratament, iar 57,8% pacienți au prezentat o scădere a gradului de neovascularizație superficială a corneei în aceeași perioadă.

Proporția de pacienți cu transplant reușit, precum și alte îmbunătățiri, după cum au apreciat investigatorii de la centru prin evaluarea instrumentală și clinică directă a pacienților, a fost mai mare decât cea stabilită de către evaluatorii independenți pe baza imaginilor; în special, investigatorii de la centru au considerat că rezultatul general al tratamentului este de succes la 77,0% dintre pacienți și 82% dintre pacienți nu au avut defecte epiteliale.

În plus, succesul transplantului evaluat de către evaluatorii independenți a fost mai mare atunci când a fost evaluat conform orientărilor lucrării Global Consensus, 50,9% dintre pacienți având rezultate favorabile. În mod similar, îmbunătățirea stadializării LSCD conform orientărilor lucrării Global Consensus a fost mai mare (60,9%) decât rata evaluată prin metoda cadranelor (57,8% dintre pacienți au prezentat o scădere a gradului de neovascularizație superficială a corneei conform evaluatorilor independenți).

La ultima vizită, 82% dintre pacienții care au participat nu prezentau defecte epiteliale, 49,2% aveau hiperemie limbică normală și 44,3% aveau sensibilitate corneeană normală. Simptomele LSCD de lungă durată s-au îmbunătățit, 75,4% dintre pacienți nu prezentau arsură și 78,7% au raportat absența durerii. Vederea generală s-a îmbunătățit la cea mai bună acuitate vizuală corectată (BCVA) la toate momentele semnificative statistic ($p<0,001$), în timp ce starea generală de sănătate s-a menținut în general.

Pacienții cu grefă Holoclar reușită la sfârșitul studiului HOLOCORE (rezultatul la un an după implantarea Holoclar) au intrat în studiul HOLOCORE-FU menit să stabilească siguranța și tolerabilitatea pe termen lung a implantării Holoclar și să confirme beneficiul timp de până la șase ani de la tratament. Eficacitatea a fost susținută pe toată perioada de urmărire, cu un succes minim de 60,0% la un an de la transplant (Ziua 1 a studiului HOLOCORE-FU) până la maximum 100% la șase ani de la transplant (Ziua 1800 a studiului HOLOCORE-FU). Pentru evaluarea siguranței și tolerabilității pe termen lung, EA au fost cumulate pentru studiile principale și cele de urmărire pentru a asigura, de asemenea, identificarea potențialului model de siguranță pe o perioadă de urmărire extinsă. Nu a avut loc niciun eveniment advers sever nou în studiul de urmărire; a fost raportat 1 caz de opacitate corneeană în asociere cu Holoclar.

În plus, la doi ani de la implantarea Holoclar, pacienții care au fost supuși keratoplastiei au înregistrat un transplant de cornee reușit: 85,7% (n/N = 12/14 la evaluarea bazată pe metoda cadranelor și 93,3% (n/N = 14/15) când succesul s-a bazat pe raționamentul clinic general al investigatorului.

Rezultatele studiului demonstrează, de asemenea, sinergia dintre ACLSCT (transplant autolog de celule stem epiteliale limbale cultivate) cu Holoclar și keratoplastie în tratamentul LSCD.

<u>Vârstnici</u>
Studiul HLSTM01 a înrolat un total de șapte pacienți (6,7% din populația de studiu) care aveau la momentul inițial vârsta de 65 de ani sau peste, șapte pacienți (24,1%) fiind inițial înrolați în HLSTM02 și 6 pacienți (8,2%) fiind incluși în HOLOCORE. Deși limitate în ceea ce privește numărul subiecților, datele din aceste studii au arătat o rată de succes și un nivel de eficacitate similare cu cele observate per ansamblu la pacienții tratați.

Datele pe termen lung colectate în studiul HOLOCORE-FU au confirmat siguranța Holoclar, deoarece nu au apărut evenimente adverse asociate, iar rata eficacității s-a menținut. Doi din 4 pacienți urmăriți în studiul pe termen lung au avut un rezultat de succes: 1 și-a menținut succesul ca în HOLOCORE și 1 a înregistrat succesul după keratoplastie. Dintre ceilalți doi cu rezultat eșuat pe baza măsurătorii CNV în cadrane, unul a fost evaluat ca succes la evaluarea clinică a investigatorului, rata finală de succes fiind de 75% pe baza raționamentului clinic general al investigatorului.

Copii și adolescenți
Studiile HLSTM01 și HLSTM02 au înrolat, în total, cinci pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani. Profilul reacțiilor adverse la respectivii copii și adolescenți nu a fost diferit de cel observat la populația adultă.

Studiul HOLOCORE a înrolat 4 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 13 ani (2 băieți și 2 fete). Acești câțiva pacienți nu au fost incluși în analiza eficacității, dar toți parametrii au arătat un nivel de eficacitate similar cu cel observat la pacienții tratați în ansamblu. În grupul de copii și adolescenți au apărut, în total, 12 reacții adverse, niciunul nu a fost considerat grav, 2 au fost considerate posibil legate de procedura chirurgicală asociată cu transplantul Holoclar, dar niciunul cu Holoclar.

Datele pe termen lung colectate în cadrul studiului HOLOCORE-FU de la cei 2 subiecți copii și adolescenți (6 și 13 ani) incluși în studiu au confirmat siguranța Holoclar, deoarece nu au apărut evenimente adverse asociate. Rezultatul de eficacitate pentru acești pacienți a fost nereușit, confirmând rezultatul negativ din HOLOCORE după o urmărire de 1 an. Nu au fost furnizate informații pe termen lung cu privire la celelalte două cazuri de copii și adolescenți tratați în studiul HOLOCORE cu rezultate de succes la 1 an și care nu au fost înscrișii în studiul de urmărire.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Medicamentul este implantat local.
Natura și utilizarea clinică a Holoclar înseamnă că studiile farmacocinetice convenționale privind absorbția, metabolizarea și eliminarea nu sunt aplicabile. Analiza imunohistochimică de cornee prelevată la keratoplastia pacienților după tratamentul cu Holoclar a demonstrat că celulele stem transplantate formează un strat normal de epiteliu cornean stratificat, care nu migrează în conjunctivă sau în jos și nu invadează structurile bazale oculare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță au fost limitate la testarea *in vitro* a tumorigenității culturilor de celule autologe umane. Aceste teste au inclus cariotipul celular, creșterea independentă de adeziune (creșterea celulară pe substrat de agar moale) și proliferarea dependentă de factorul de creștere. Studiile *in vitro* nu au evidențiat nicio dovadă de creștere independentă de ancoraj, creștere independentă de factorul de creștere, cariotip anormal sau evenimente de imortalizare, care să indice potențial carcinogen.

Siguranța Holoclar este demonstrată de rezultatele obținute din două studii clinice retrospective.

Studiile non-clinice convenționale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării nu sunt considerate relevante, având în vedere natura și utilizarea clinică preconizată a medicamentului autolog cu celule adulte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Mediu de transport (Dulbecco Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină)
Suport de fibrină.

6.2 Incompatibilități

Nu au fost efectuate studii de compatibilitate oficiale cu Holoclar, prin urmare, acest medicament nu trebuie utilizat concomitent cu alte medicamente în perioada post-chirurgicală, până este redată în totalitate integritatea epiteliului cornean. Excepțiile includ administrarea profilactică de antibiotice non-topice și utilizarea de corticosteroizi în timpul perioadei post-operatorii imediate.

6.3 Perioada de valabilitate

36 de ore.
Holoclar trebuie aplicat nu mai târziu de 15 minute după deschiderea ambalajului primar.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 15 °C – 25 °C
A nu se păstra la frigider sau congela.
A nu se iradia (de exemplu raze X).
A nu se steriliza.
A se ține ambalajul primar de oțel bine închis, pentru a se proteja de contaminare bacteriană, fungică și virală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Holoclar este furnizat ca o doză individuală de tratament, conținută într-un ambalaj cu capac filetat. Fiecare ambalaj conține 3,8 cm^2 de epiteliu autolog cornean uman, fixat pe un suport de fibrină și acoperit cu mediu de transport.

Ambalajul este plasat într-un ambalaj secundar de plastic, care este introdus apoi într-o pungă de plastic sterilă sigilată. Punga sigilată este plasată într-o cutie pentru transportul de organe, nesterilă, izolată termic, cu un monitor de temperatură. În fine, cutia izolată termic este introdusă într-o pungă sigilabilă cu fermoar pentru transport.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

<u>Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului</u>
Holoclar trebuie transportat în cadrul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

Acest medicament conține material biologic. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Holoclar trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte îmbrăcăminte protectoare, mănuși și protecție oculară), pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Holoclar este destinat exclusiv pentru utilizare autologă. Înainte de implantare, trebuie verificată cu atenție identitatea pacientului în identificatorul pacientului/donatorului, din documentația de transport și de pe ambalajul medicamentului.

A se evita scuturarea ambalajului Holoclar, răsturnarea lui sau alte forme de stres mecanic.

Holoclar nu trebuie sterilizat. Ambalajul și închiderea acestuia trebuie inspectate vizual cu atenție, pentru orice deteriorări. În cazul în care ambalajul primar al Holoclar este deteriorat, aspectul medicamentului este afectat și/sau sunt identificate particule vizibile, medicamentul nu trebuie folosit și trebuie returnat la producător. Dacă temperatura monitorizată în cutia izolată termic depășește parametrii pentru păstrare, se va contacta producătorul.

Vezi materialul educațional pentru informații suplimentare.

<u>Măsuri de luat în caz de expunere accidentală</u>
Expunerea accidentală la Holoclar trebuie evitată. În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Holoclar trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauţii care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului
Medicamentul conține material biologic posibil infectat. Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Holoclar (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu reglementările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/987/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17/02/2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22/02/2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologic active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.
O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Următoarele măsuri suplimentare pentru reducerea la minimum a riscului sunt necesare pentru utilizarea sigură și eficace a medicamentului:
Material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, pentru instruire cu privire la utilizarea adecvată a medicamentului și pentru reducerea la minimum a riscurilor, cu referire la următoarele elemente-cheie:

- selecția pacienților

- trasabilitatea pacienților și utilizarea de identificatori
- biopsia, implantul și îngrijirea ulterioară
- contraindicația pentru utilizarea de picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu
- faptul că trebuie evitată utilizarea concomitentă a lidocainei topice sau a anestezicelor care conțin adrenalină
- riscul de glaucom și blefarită
- încurajarea înscrierii în registru
- raportarea reacțiilor adverse suspectate

Materialul educațional va include, de asemenea, un Manual educațional și un program de instruire care va include verificarea gradului de înțelegere de către medici a instruirii furnizate.

Material educațional pentru pacienți și/sau persoanele care au grijă de pacienți, cu referire la următoarele elemente-cheie:

- contraindicația pentru utilizarea de picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu
- reacțiile adverse la tratamentul post-transplant cu antibiotice și corticosteroizi
- informarea pacienților despre registru
- raportarea reacțiilor adverse suspectate

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PUNGĂ SIGILABILĂ CU FERMOAR

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Holoclar 79000 - 316000 celule/cm^2 echivalent de țesut viu

Celule epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule de origine umană.
Holoclar constă dintr-o folie circulară transparentă cu 300000 până la 1200000 de celule epiteliale umane autologe corneene viabile (între 79000 - 316000 celule/cm^2) inclusiv, în medie, 3,5% (0,4% până la 16%) celule stem de la nivelul limbului și celule amplificate tranzitoriu și celule diferențiate terminal, derivate din celulele stem, fixate pe un suport de fibrină cu diametrul de 2,2 cm și menținute în mediul de transport.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Mediu de transport (Dulbecco Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină)
Suport de fibrină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Echivalent de țesut viu
Fiecare ambalaj conține 3,8 cm^2 de epiteliu autolog cornean uman, fixat pe un suport de fibrină și imersat în mediu de transport.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru implantare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Material biologic potențial infectat.
A se manipula cu grijă, a se evita scuturarea, răsturnarea sau altă formă de stres mecanic.
Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: Ziua / Luna / Anul
La: Oră/ minute (CET)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi între 15 °C – 25 °C
A se ține ambalajul primar de oțel bine închis pentru a se proteja de contaminare bacteriană, fungică și virală.
A nu se congela.
A nu se steriliza.
A nu se iradia (de exemplu raze X).
Fiecare lot este livrat într-o cutie izolată termic, cu temperatură controlată pentru transplant de organe.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține material genetic posibil infectat. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/987/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<Nu este cazul.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<Nu este cazul.>

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PUNGĂ DE PLASTIC (TERȚIARĂ)

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Holoclar 79000 - 316000 celule/cm^2 echivalent de țesut viu

Celule epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule de origine umană.
Holoclar constă dintr-o folie circulară transparentă cu 300000 până la 1200000 de celule epiteliale umane autologe corneene viabile (între 79000 - 316000 celule/cm^2) inclusiv, în medie, 3,5% (0,4% până la 16%) celule stem de la nivelul limbului și celule amplificate tranzitoriu și celule diferențiate terminal, derivate din celulele stem, fixate pe un suport de fibrină cu diametrul de 2,2 cm și menținute în mediul de transport.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Mediu de transport (Dulbecco Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină)
Suport de fibrină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Echivalent de țesut viu
Fiecare ambalaj conține 3,8 cm^2 de epiteliu autolog cornean uman, fixat pe un suport de fibrină și imersat în mediu de transport.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru implantare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Material biologic potențial infectat.
A se manipula cu grijă, a se evita scuturarea, răsturnarea sau altă formă de stres mecanic.
Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: Ziua / Luna / Anul
La: Oră/ minute (CET)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi între 15 °C – 25 °C
A se ține ambalajul primar de oțel bine închis pentru a se proteja de contaminare bacteriană, fungică și virală.
A nu se congela.
A nu se steriliza.
A nu se iradia (de exemplu raze X).
Fiecare lot este livrat într-o cutie izolată termic, cu temperatură controlată pentru transplant de organe.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține material genetic posibil infectat. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/987/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Serie:
Prenumele și numele pacientului:
Data nașterii pacientului:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<Nu este cazul.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<Nu este cazul.>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

RECIPIENT CU CAPAC FILETAT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Holoclar

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:
DATA:
ORA: (fusul orar)

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

D.A.P.P.: Holostem s.r.l.

B. PROSPECTUL

Prospectul însoțitor: Informații pentru pacient

Holoclar 79000 - 316000 celule/cm^2 echivalent de țesut viu
Celule epiteliale umane autologe corneene expandate *ex vivo* conținând celule stem.

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă chirurgului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă chirurgului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

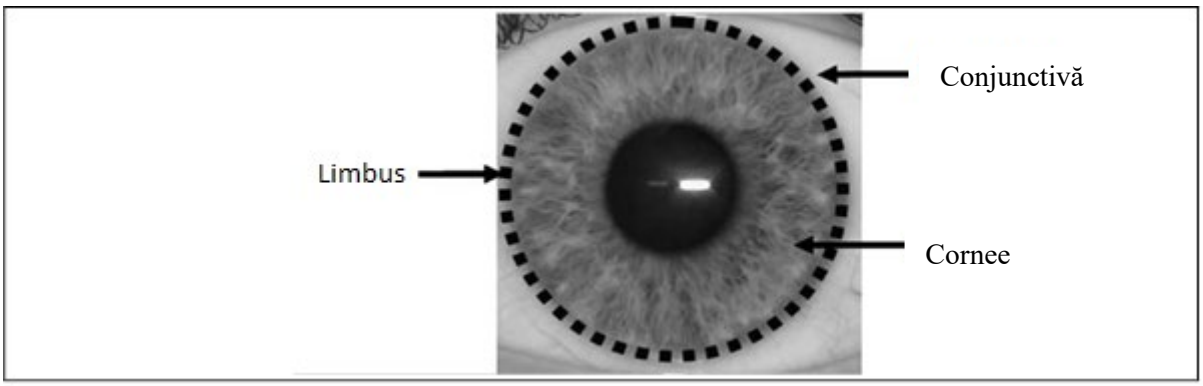
1. Ce este Holoclar și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Holoclar
3. Cum se administrează Holoclar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Holoclar
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Holoclar și pentru ce se utilizează

Holoclar este un medicament utilizat pentru a înlocui celulele deteriorate ale corneei (stratul transparent care acoperă irisul colorat, pe partea din față a ochiului), inclusiv celulele de la nivelul limbului, care ajută în mod normal la menținerea sănătății ochiului.

Holoclar constă dintr-un strat format din celule dumneavoastră, care au fost cultivate (expandate *ex vivo*) dintr-o probă de celule stem de la nivelul limbului, recoltată din ochiul dumneavoastră printr-o mică procedură chirurgicală numită biopsie. Fiecare preparat Holoclar se face în mod individual și este destinat pentru un singur tratament, cu toate că tratamentele pot fi repetate. Celulele utilizate în prepararea Holoclar sunt cunoscute și drept celule autologe de la nivelul limbului:

- **Autologe** înseamnă că sunt propriile dumneavoastră celule.
- **Limbul** este o parte a ochiului. Este marginea centrului colorat (irisul) al ochiului dumneavoastră. Imaginea arată unde este situat limbul în ochiul dumneavoastră.
- El conține **celulele de la nivelul limbului**, care ajută în mod normal la menținerea sănătății ochiului dumneavoastră, iar unele dintre acestea sunt **celule stem**, care pot produce celule noi. Aceste noi celule pot înlocui celulele deteriorate din ochiul dumneavoastră.



Holoclar este implantat pentru a repara suprafața deteriorată a ochiului la adulți. Când ochiul este grav afectat de arsuri fizice sau chimice, se pot produce cicatrici numeroase, iar limbul poate fi deteriorat. Deteriorarea limbului oprește procesul normal de vindecare, ceea ce înseamnă că leziunile din ochiul dumneavoastră nu sunt reparate niciodată adecvat.

Prin recoltarea de celule sănătoase de la nivelul limbului, în laborator este cultivat un strat nou, sănătos, pe un suport de fibrină, un fel de schelă proteică. Acest strat de țesut este apoi implantat de un chirurg în corneea deteriorată, ajutându-vă ochiul să se vindece în mod normal.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Holoclar

Nu trebuie să vi se administreze Holoclar:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la ser bovin și celule de la șoareci.

Atenționări și precauții

Discutați cu chirurgul dumneavoastră înainte să vi se administreze Holoclar.

Holoclar se prepară individual, din propriile dumneavoastră celule, pentru asigurarea compatibilității și nu trebuie utilizat de nimeni altcineva în afară de dumneavoastră.

Dacă aveți o infecție oculară acută sau ochi inflamați, înroșiți, se recomandă amânarea tratamentului până la tratarea acestor probleme.

Pentru prepararea Holoclar sunt utilizate două ingrediente de la animale. Unul dintre ele este ser fetal bovin, care provine de la vaci și este utilizat pentru a sprijini creșterea celulelor dumneavoastră. Celălalt ingredient este un tip special de celule inactivate de la șoareci, folosite pentru cultivarea celulelor dumneavoastră de la nivelul limbului. Dacă sunteți alergic la oricare dintre aceste ingrediente, nu vi se va administra acest medicament (vezi mai sus „Nu trebuie să vi se administreze Holoclar”).

Dacă aveți oricare dintre următoarele probleme cu ochii, acestea trebuie să fie tratate înainte de utilizarea acestui medicament:

- pleoape inegale
- cicatrizare a conjunctivei (stratul de protecție care acoperă albul ochiului), cu leziuni în partea unde ea se unește cu interiorul pleoapelor (scurtare de fornix)
- imposibilitate de a simți durerea la nivelul ochiului (anestezie a corneei sau conjunctivei sau hipoestezie)
- creștere a conjunctivei peste cornee (pterigion)
- ochi uscat formă severă.

Alte cazuri în care Holoclar nu poate fi utilizat
Chiar dacă medicul dumneavoastră chirurg a luat deja o mică probă de celule de la nivelul limbului (o biopsie), necesară pentru a prepara medicamentul, este posibil să nu puteți urma tratamentul cu Holoclar. Acest lucru se întâmplă dacă biopsia nu este suficient de bună pentru prepararea Holoclar, dacă celulele nu pot fi cultivate în laborator sau dacă celulele cultivate nu îndeplinesc toate cerințele de calitate. Chirurgul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest lucru.

Copii și adolescenți
Până în prezent au fost tratați doar un număr foarte mic de copii și adolescenți și, prin urmare, datele referitoare la măsura în care tratamentul poate fi utilizat în siguranță la copii și adolescenți sau cât de eficient ar putea fi sunt limitate.

Probleme ale rinichilor și ficatului
Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră chirurg înainte de a începe tratamentul, dacă aveți o afecțiune a ficatului sau rinichilor.

Holoclar împreună cu alte medicamente
Unele picături oftalmice conțin un conservant numit „clorură de benzalconiu". Acest ingredient va deteriora celulele din care se prepară Holoclar. Nu folosiți picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu și/sau alți conservanți. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați, tratamentul cu acest medicament trebuie amânat.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Holoclar este administrat printr-o intervenție chirurgicală la ochi, iar aceasta vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Prin urmare, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje după ce vi s-a introdus în ochi Holoclar, până când chirurgul dumneavoastră vă spune că puteți face aceste lucruri în siguranță. Urmați cu atenție recomandările lui.

3. Cum se administrează Holoclar

Holoclar poate fi prescris și administrat numai de către un chirurg oftalmolog, într-un spital. Tratamentul cu Holoclar constă dintr-o procedură în două etape.

Vizita 1: Este efectuată biopsia
La prima vizită, chirurgul va efectua o biopsie, ceea ce înseamnă extragerea unei cantități foarte mici de țesut cu celule de la nivelul limbului (din ochiul dumneavoastră). Înainte de biopsie, chirurgul vă va administra picături oftalmice pentru a vă anestezia ochiul, iar apoi va efectua procedura chirurgicală pentru recoltarea biopsiei. Acest biopsie va fi folosită ulterior pentru prepararea Holoclar. După recoltarea biopsiei, chirurgul vă va prescrie o serie de antibiotice, pentru reducerea riscului de infecție.
Prepararea Holoclar durează câteva săptămâni.

Vizita 2: Implantarea Holoclar
La a doua vizită, chirurgul va:
- efectua anestezia ochiului dumneavoastră
- îndepărta porțiunea cicatrizată a corneei
- înlocui acea porțiune cu Holoclar

În ziua intervenției chirurgicale, chirurgul vă va anestezia ochiul, iar apoi vă va fixa marginile corneei noi folosind suturi, pentru a se asigura că Holoclar rămâne fixat în poziție. Pleoapa dumneavoastră va fi ținută închisă cu bandă adezivă pentru o perioadă de trei zile, iar ochiul dumneavoastră va fi bandajat timp de 10 până la 15 de zile după implantare.

După intervenția chirurgicală vi se va prescrie un tratament cu medicamente, pentru a asigura vindecarea completă: antibiotice pentru a reduce posibilitatea unei infecții și steroizi pentru a reduce inflamarea și iritarea. Este **foarte** important să luați toate medicamentele prescrise de medicul dumneavoastră, deoarece în caz contrar este posibil ca Holoclar să nu î și facă efectele.
Vă rugăm să citiți prospectele medicamentelor care vă sunt prescrise, pentru mai multe informații despre aceste medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul cu Holoclar, adresați-vă chirurgului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse afectează ochiul, dintre care unele sunt cauzate de intervenția chirurgicală sau de tratamentul farmacologic asociat. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și dispar în săptămânile de după operație.

Reacțiile adverse cele mai grave sunt problemele cu corneea (erodare) și perforarea corneei, cauzate de eșecul tratamentului, care se pot produce într-un interval de 3 luni de la implantarea Holoclar. Într-un astfel de caz, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră chirurg.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Sângerare în jurul locului operației, unde a fost introdus Holoclar
- Probleme cu corneea (erodare)
- Presiune crescută în interiorul ochiului (glaucom)
- Durere de ochi
- Inflamare a corneei
- Inflamare a pleoapelor (blefarită)
- Complicații oculare din cauza intervenției chirurgicale

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Tulburări oculare - pleoapă lipicioasă, înroșire a ochilor, umflare și inflamare a ochiului, perforare, subțiere și opacifiere a corneei, iritație a ochilor, întoarcerea pleoapei, creșterea spre interior a genelor, dilatare a pupilei și lacrimație
- Sensibilitate la lumină
- Creștere excesivă în jurul implantului (metaplazie)
- Senzație de corp străin în ochi
- Infecție a corneei
- Conjunctivită
- Rupere a suturilor
- Leșin
- Durere de cap
- Greață
- Vărsături
- Sângerare la nivelul pielii pleoapei
- Dermatită alergică

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă chirurgului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse

direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Holoclar

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C sau sub 15 °C.
A nu se păstra la frigider sau congela.
Holoclar se păstrează în ambalajul de oțel, în punga de plastic, până la intervenția chirurgicală.
Aceasta se face pentru a fi protejat de contaminare cu bacterii.
Holoclar nu trebuie iradiat sau sterilizat.

Deoarece acest medicament va fi folosit în timpul intervenției dumneavoastră chirurgicale, personalul spitalului este responsabil pentru păstrarea corectă a medicamentului înainte și în timpul utilizării sale, precum și pentru eliminarea corectă.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Holoclar

- Substanța activă constă din 300000 - 1200000 din celulele dumneavoastră oculare vii, dintre care în medie 3,5% sunt celule stem. Fiecare centimetru pătrat de Holoclar conține 79000 - 316000 de celule.
- Sunt doi excipienți: unul este fibrina - un strat transparent cu rol de suport, utilizat pentru a menține intact Holoclar, celălalt este un lichid care conține aminoacizi, vitamine, săruri și glucide, pentru păstrarea celulelor în eprubetă, denumit Dulbecco's Modified Eagles Medium suplimentat cu L-glutamină.

Cum arată Holoclar și conținutul ambalajului

Holoclar este un strat de celule pentru implantarea în ochiul dumneavoastră. Celulele sunt menținute în viață într-un mic recipient steril. Medicamentul este introdus în mai multe straturi de ambalaje care îl protejează de bacterii și mențin Holoclar la o temperatură stabilă timp de 36 de ore, dacă acesta este păstrat la temperatura camerei (15-25°C).

Fiecare ambalaj conține o doză de tratament individual, care este suficient de mare pentru a acoperi corneea dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

În cadrul unității, Holoclar trebuie transportat în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

Acest medicament conține celule epiteliale corneene umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Holoclar trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte îmbrăcăminte protectoare, mănuși, protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Prepararea înainte de administrare

Holoclar este un medicament de terapie avansată gata de implantare.
Holoclar trebuie administrat de către un chirurg instruit și calificat în mod corespunzător.

Administrare

Implantare
Holoclar este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Holoclar este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentelor și numărul de serie nu corespund identității pacientului.
Holoclar trebuie administrat în condiții aseptice în asociere cu peritomia la nivelul limbului, erodarea conjunctivei și excizia țesutului fibrovascular cornean în pregătirea patului defect. În continuare, țesutul cultivat este fixat sub conjunctiva erodată. Inserția în exces este ajustată, iar marginea este acoperită cu conjunctiva, aplicând 2 sau 3 suturi cu vicryl sau mătase 8/0 pentru a sigila leziunea și a fixa implantul. Pleoapele sunt ținute închise peste inserție cu bandă adezivă steri-strip.

Holoclar este implantat în general sub anestezie locală retrobulbară sau parabulbară. Pot fi implementate alte proceduri de anestezie, la latitudinea chirurgului, excluzând utilizarea anesteziei locale cu lidocaină sau a anestezicelor care conțin adrenalină.

Utilizarea concomitentă a Holoclar cu picături oftalmice care conțin clorură de benzalconiu și/sau alți conservanți nu este recomandată.

Procedura de administrare a Holoclar include utilizarea de antibiotice și corticosteroizi. După implantare, este obligatorie administrarea unei scheme de tratament topic și sistemic adecvat cu antiinflamatoare și terapie profilactică cu antibiotice.

Implantarea trebuie urmată de un program de monitorizare adecvat.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Holoclar trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Holoclar (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.