

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Holoclar 79 000 - 316 000 buněk/cm² náhrada živé tkáně

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Autologní lidský rohovkový epitel expandovaný *ex vivo* obsahující kmenové buňky.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Holoclar je transparentní kruhová membrána s 300 000 až 1 200 000 životaschopných autologních buněk lidského rohovkového epitelu (79 000 – 316 000 buněk/cm²) včetně průměrně 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálních kmenových buněk a přechodně amplifikujících a terminálně diferencovaných buněk odvozených z kmenových buněk, které jsou fixovány na podkladní fibrinové matrici o průměru 2,2 cm a uloženy v transportním médiu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Náhrada živé tkáně.

Transparentní kruhová membrána

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů se středně závažným až závažným deficitem limbálních kmenových buněk (definovaným jako přítomnost superficiální korneální neovaskularizace v nejméně dvou kvadrantech rohovky se zahrnutím centrální části rohovky a se závažně zhoršenou ostroží zraku), jednostranným nebo oboustranným, způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1-2 mm² nepoškozeného limbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Holoclar musí aplikovat pouze příslušně vyškolený a kvalifikovaný chirurg a jeho použití je omezeno na prostředí zdravotnického zařízení.

Dávkování

Tento léčivý přípravek je určen pouze k autolognímu použití.

Počet buněk, které se mají aplikovat, záleží na velikosti povrchu rohovky (povrchu v cm²). Každý přípravek Holoclar obsahuje individuální léčebnou dávku s počtem buněk dostačujícím k pokrytí celého povrchu rohovky. Doporučená dávka přípravku Holoclar je 79 000 - 316 000 buněk/cm², což odpovídá 1 cm² přípravku na cm² defektu. Každý přípravek Holoclar je určen k jednomu ošetření. Ošetření se může opakovat, pokud to ošetřující lékař považuje za indikované.

Po aplikaci musí následovat vhodný plán antibiotické a protizánětlivé léčby podle doporučení lékaře (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Údaje o použití přípravku Holoclar u starších pacientů jsou omezené. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování (viz body 4.8 a 5.1).

Porucha funkce jater a ledvin

Údaje o použití přípravku Holoclar u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin nejsou k dispozici.

Pediatrická populace

Data týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku Holoclar u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let jsou omezená. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Určeno k implantaci.

Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta odpovídá jedinečným údajům o pacientovi na štítku přípravku Holoclar a v průvodní dokumentaci.

Úplné technické informace o postupech spojených s použitím přípravku Holoclar jsou uvedeny ve edukační příručce.

Biopsie

Pro výrobu přípravku Holoclar je nutné provedení biopsie 1-2 mm² nepoškozené tkáně limbu. Biopsie se provádí při lokální anestezii. Proveďte se povrchová laváž oka balancovaným fyziologickým roztokem pro irigaci oka, po níž následuje oddělení spojivky od limbu pro obnažení místa odběru vzorku z rohovky. K odebrání biopsie se provede incize 2x2 mm.

Biopsický vzorek se umístí do dodané sterilní zkumavky s transportním médiem. Biopsický vzorek musí výrobce obdržet do 24 hodin po jeho opatření.

Léčba po biopsii

Po biopsii se musí aplikovat vhodný režim profylaktické léčby antibiotiky.

V některých případech se může stát, že zdrojové limbální kmenové buňky pacienta nelze pomnožit nebo že nejsou splněna kritéria pro propuštění šarže, a to z důvodu nedostatečné kvality biopsie, kvůli charakteristice pacienta nebo kvůli selhání při výrobě. Proto se může stát, že Holoclar nebude možno dodat. Operující lékař bude informován, jakmile to bude během výroby možné, a v tom případě musí zvolit pro léčbu pacienta alternativní metodu.

Implantace

Holoclar je určen výhradně k použití pro autologní regeneraci limbálních kmenových buněk v souladu se schválenou terapeutickou indikací a musí se aplikovat za aseptických podmínek cestou limbální peritomie, podpovrchového řezu spojivky a excize fibrovaskulární tkáně rohovky při přípravě lože defektu. Následuje uložení kultivované tkáně pod podpovrchově incidovanou spojivku. Přbytek implantátu se odstříhne a okraj se pokryje spojivkou při založení 2 nebo 3 stehů z vicrylu nebo hedvábí 8/0 pro mechanické utěsnění léze a pro zajištění implantátu. Oční víčka jsou fixována uzavřená přes implantát a zajištěna náplastí Steri-strip.

Přípravek Holoclar se obecně implantuje při lokální retrobulbární nebo parabolbární anestezii. Podle rozhodnutí chirurga mohou následovat další anesteziologické postupy s výjimkou použití lokální anestezie s lidokainem nebo anestetik obsahujících pinefrin.

Pooperační léčba

Po implantaci je nutno aplikovat vhodný režim lokální a systémové protizánětlivé a profylaktické antibiotické léčby.

Doporučuje se následující režim: doxycyklin v dávce 100 mg dvakrát denně ve formě tablet (nebo amoxicilin v dávce 500 mg dvakrát denně) a prednison perorálně při denní dávce 0,5 mg/kg (do maximální dávky 25 mg) za den se podává ode dne operace po dobu 2 týdnů. Po 2 týdnech se má systémové podávání antibiotik vysadit a denní dávka prednisonu se sníží na 0,25 mg/kg (max. 12,5 mg) za den po dobu 1 týdne, na 0,125 mg/kg (max. 5,0 mg) za den po dobu následujícího týdne a pak se vysadí.

Dva týdny po operaci se zahájí topická léčba kortikosteroidy za použití 0,1% roztoku dexamethasonu ve formě očních kapek bez konzervantů , 1 kapka třikrát denně po dobu 2 týdnů; dále se sníží na 1 kapku dvakrát denně po dobu 1 týdne a na 1 kapku jednou denně následující týden. V případě přetrvávajícího zánětu oka lze topickou léčbu kortikosteroidy udržovat.

Po implantaci musí následovat vhodný režim sledování.

Podrobné pokyny k přípravě, opatřením, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice a likvidaci přípravku Holoclar, jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na hovězí sérum a myší buňky 3T3-J2.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí se dodržovat požadavky na sledovatelnost léčivých přípravků pro moderní buněčné terapie. K zajištění sledovatelnosti musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let po uplynutí doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Holoclar je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Holoclar se nesmí podávat, pokud informace na etiketách přípravku a číslo šarže neodpovídají totožnosti pacienta.

Hypersenzitivní reakce

Holoclar obsahuje letálně ozářené myší fibroblasty 3T3 a může obsahovat stopy fetálního hovězího séra. Pacienti se známou hypersenzitivitou na myši nebo na fetální hovězí sérum nesmí být léčeni (viz bod 4.3).

Přenos infekčního agens

Holoclar může obsahovat potenciálně infekční biologický materiál. Přestože je přípravek Holoclar testován na sterilitu a přítomnost mykoplazmat, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří přípravek Holoclar podávají, proto musí pacienty po léčbě sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a v případě potřeby je vhodně léčit.

Opatření pro použití

Důkladné vyšetření pacienta má být provedeno s přihlédnutím nejen ke klinickým potřebám kandidáta, ale také k biologickým a patofyziologickým změnám v prostředí spodiny rány, aby bylo možné určit načasování jakéhokoli výkonu a umožnit správné přihojení a růst kmenových buněk živé tkáně, která tvoří přípravek Holoclar. Souběžné operace mají být vyloučeny a předvídaný nebo odložený až do doby implantace přípravku Holoclar.

Potenciálními komplikujícími faktory jsou současná nesprávná pozice očních víček, zjizvení spojivky se zkrácením fornixu, anestezie rohovky a/nebo anestezie spojivky nebo závažná hypestezie, pterygium a závažná suchost oka. Pokud je to možné, je nutno současné oční potíže korigovat před implantací přípravku Holoclar.

U pacientů s akutním zánětem nebo infekcí oka musí být výkon odložen až do zdokumentovaného zotavení, protože zánět může ohrozit úspěšnost výkonu.

Ve kterémkoli z kroků léčby přípravkem Holoclar je třeba se vyhnout lokálnímu podání lidokainu nebo anestetik obsahujících epinefrin.

Nedoporučuje se současně s přípravkem Holoclar používat oční kapky obsahující benzalkonium-chlorid a/nebo jiné konzervační látky (viz bod 4.5).

Postup aplikace přípravku Holoclar zahrnuje použití antibiotik a kortikosteroidů (viz bod 4.2). Lékaři mají zjistit příslušné informace o bezpečnosti v souhrnech údajů o přípravku pro tyto uvedené přípravky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Je třeba se vyvarovat současného lokálního podání lidokainu nebo anestetik obsahujících epinefrin, protože snižují účinnost tvorby kolonií.

Oční kapky obsahující benzalkonium-chlorid a/nebo jiné konzervanty je nutno vyloučit. Benzalkonium-chlorid (stejně jako jiné kvartérní amoniové sloučeniny) je cytotoxický a oční kapky obsahující tento konzervant mohou poškozovat epitel rohovky, zejména proliferativní bazální vrstvu obnaženou během implantace. Je nutno vyloučit i jiné cytotoxické přípravky.

Nebyly hlášeny žádné interakce mezi přípravkem Holoclar a léčbou po biopsii/operaci doporučovanou v bodě 4.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití přípravku Holoclar u těhotných žen nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Použití přípravku Holoclar v těhotenství se vzhledem k požadavku pooperační farmakologické léčby z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Použití přípravku Holoclar k implantaci během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích přípravku Holoclar na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Holoclar má vzhledem k chirurgické povaze doprovodného postupu implantace výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto má být po léčbě přípravkem Holoclar řízení a obsluha strojů omezeno a pacienti musí dodržovat pokyny svého ošetřujícího lékaře.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou perforace rohovky a ulcerózní keratitida, které mohou nastat do 3 měsíců od implantace přípravku Holoclar a které jsou spojeny se špatným připojením kmenových buněk rohovky, a vazovagální synkopa s výskytem první den po operaci, způsobená bolestí oka. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou poruchy oka. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícím s chirurgickým výkonem byly bolesti očí (4,0 %), defekt epitelu rohovky (3,4 %) a krvácení spojivky (2,2 %), které se objevuje většinou první den po operaci a ve většině případů má mírnou intenzitu a odezní bez léčby do několika dnů.

Tabulka s přehledem nežádoucích účinků

V tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky u pacientů s implantovaným přípravkem Holoclar. v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

K řazení nežádoucích účinků podle frekvence výskytu se používají následující kategorie: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

MedDRA Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce rohovky, konjunktivitida	Méně časté
Poruchy nervového systému	Vazovagální synkopa, bolest hlavy	Méně časté
Poruchy oka	Krvácení spojivky, krvácení oka, defekt rohovkového epitelu, abraze/eroze rohovky, glaukom/zvýšený nitrooční tlak, keratitida /ulcerózní keratitida, blefaritida, bolest očí	Časté
	Adheze spojivky, granulom spojivky, hyperemie spojivky, edém rohovky, perforace rohovky, ztenčení rohovky, hypertrofie rohovky, zánět oka, hyphéma, podráždění oka, fotofobie, entropium, trichiáza, mydriáza, zvýšené slzení	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Podkožní krvácení, alergická dermatitida	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Metaplazie implantátu, extravazace v místě implantátu, pocit cizího tělesa	Méně časté
	Komplikace operace oka	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Selhání štěpu, ruptura stehů, perzistující defekt epitelu rohovky, procedurální zvracení	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky nesouvisejícími s chirurgickým výkonem byly bolest očí (4,0 %) a defekt rohovkového epitelu (3,4 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem považovaným za související s léčbou kortikosteroidy byl glaukom (1,9 %) (viz body 4.2 a 4.4). Hlášení glaukomu zahrnovala nežádoucí účinky na nitrooční tlak.

Pediatrická populace

O bezpečnosti přípravku Holoclar u dětí do 5 let nejsou k dispozici žádné údaje; o jeho bezpečnosti u dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let jsou pouze omezené údaje. U pediatrických pacientů zařazených do studií HLSTM01 (věk 13, 14 a 16 let), HLSTM02 (věk 8 a 14 let) a HOLOCORE (věk 6 – 13 let) se profil nežádoucích účinků nelišil od dospělé populace.

Starší pacienti

Existují pouze omezené údaje o starších pacientech (n = 16; věk >65 let) a o velmi starých pacientech (n = 4; věk 75 – 84 let).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, jiná oftalmologika, ATC kód: S01XA19

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanismus účinku přípravku Holoclar je náhrada rohovkového epitelu a ztracených limbálních kmenových buněk u pacientů, u kterých byl limbus zničen v důsledku popálení oka. Během procesu reparace rohovky se mají podané kmenové buňky symetricky a asymetricky množit, což vede k diferenciaci a migraci za účelem regenerace rohovkového epitelu, a také zachovat rezervoár kmenových buněk, který může kontinuálně regenerovat rohovkový epitel.

Konvenční farmakodynamické studie přípravku Holoclar nebyly provedeny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost léčivého přípravku byly hodnoceny ve třech retrospektivních, případových, nerandomizovaných, nekontrolovaných studiích (HLSTM01, HLSTM02 and HLSTM04), které shromáždily veškeré klinické informace od všech léčených pacientů s dostupnou zdrojovou dokumentací s dobou sledování až 10 let. Účinnost a bezpečnost přípravku Holoclar byly hodnoceny také v prospektivní intervenční mezinárodní, multicentrické, otevřené, nekontrolované studii (HLSTM03 nebo HOLOCORE) zahrnující celkem 80 pacientů a v dlouhodobém sledování (HOLOCORE FOLLOW-UP neboli HOLOCORE-FU).

Pivovní studie HLSTM01 byla multicentrická, případová, nekontrolovaná, nerandomizovaná, retrospektivní klinická studie provedená s cílem posoudit potenciální účinnost a bezpečnost přípravku Holoclar v souboru 106 pacientů obou pohlaví, s přítomností středně závažného nebo závažného deficitu limbálních kmenových buněk (LSCD) v důsledku popálenin oka. Středně závažný až závažný

LSCD byl definován podle zasažení nejméně dvou kvadrantů povrchu rohovky superficiální novotvorbou cév.

Do primární analýzy účinnosti byli zahrnuti 104 pacienti ve věku od 13 do 79 let (průměr 46,8 let). V době implantace přípravku bylo průměrné trvání stavu od úrazu 18 let (medián 10 let); 99 % pacientů mělo zakalení rohovky a 90 % z nich mělo závažné zhoršení zraku (1/10 nebo méně na Snellenově tabuli). Úspěšnost postupu byla vyhodnocena na základě přítomnosti stabilního rohovkového epitelu (tj. nepřítomnosti defektů epitelu) bez signifikantní rekurence neovaskularizace (ne více než jeden kvadrant, bez zasažení centrální rohovky) 12 měsíců po intervenci. Bylo hlášeno celkem 75 (72,1 %) případů léčby s úspěšným výsledkem. Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou senzitivity, v níž povrchová neovaskularizace byla také vyhodnocena nezávislým hodnotitelem ze zaslepených fotografií očí pacientů, pořízených před a po implantaci přípravku Holoclar.

Byly vyhodnoceny další klinicky relevantní parametry jako sekundární hodnocení účinnosti.

Podíl pacientů se symptomy (bolest, pálení nebo fotofobie) se významně snížil oproti stavu před operací (40 pacientů s nejméně jedním příznakem; 38,5 %) jeden rok po operaci (12 pacientů; 11,5 %).

U padesáti jednoho pacienta (49,0 %) bylo dosaženo zlepšení zrakové ostrosti nejméně o jeden úplný řádek na Snellenově tabuli (nebo o jednu kategorii u případů se závažným zhoršením). Podíl pacientů se zlepšenou zrakovou ostroší byl vyšší u případů bez zjizvení stromatu rohovky (15/18 pacientů; 83,3 %) než u pacientů se zjizvením (36/81 pacientů; 44,4 %). Po převedení kategorických hodnot zrakové ostrosti do logaritmu minimálního úhlu rozlišení (LogMAR) došlo u 47 % případů (40 z 85 s nechybějícími hodnotami) ke zlepšení rovnajícimu se nebo vyššímu než 3 ekvivalenty řádku Snellenovy tabule.

Padesát sedm pacientů podstoupilo po použití přípravku keratoplastiku s úspěšností 42,1 % (N = 24) jeden rok po transplantaci rohovky (tj. se stabilním rohovkovým epitelem bez signifikantní rekurence neovaskularizace).

Pivotní studie HOLOCORE byla mezinárodní, multicentrická, prospektivní, otevřená, nekontrolovaná, intervenční klinická studie s cílem posoudit účinnost a bezpečnost přípravku Holoclar při obnově epitelu rohovky u pacientů se středně těžkým až těžkým LSCD v důsledku popálenin oka. Do studie bylo zařazeno celkem 76 dospělých a 4 pediatričtí pacienti obou pohlaví. Pediatričtí pacienti byli zařazeni k posouzení bezpečnosti.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento pacientů s úspěšnou transplantací po 12 měsících od první léčby. Úspěšnost transplantace byla hodnocena nezávislými hodnotiteli na základě 2D snímků jako úspěšná u 41 % dospělých pacientů s hodnotitelnými výsledky po jednom roce po první léčbě a u 57,8 % pacientů došlo ve stejném období ke snížení stupně povrchové neovaskularizace rohovky.

Podíl pacientů, u nichž došlo k úspěšné transplantaci i dalším zlepšením, jak bylo posouzeno vyšetřujícími na místě přímým instrumentálním a klinickým hodnocením pacientů, byl vyšší než podíl nezávislých hodnotitelů na snímcích; konkrétně vyšetřující vyhodnotili celkový výsledek léčby jako úspěšný u 77,0 % pacientů a 82 % pacientů nemělo žádné epiteliální defekty.

Kromě toho byla úspěšnost transplantace hodnocena nezávislými hodnotiteli vyšší, pokud byla hodnocena podle pokynů Global Consensus paper, u 50,9 % pacientů s příznivým výsledkem. Podobně zlepšení stupně LSCD podle pokynů Global Consensus paper bylo vyšší (60,9 %) než míra hodnocená metodou kvadrantů (57,8 % pacientů zaznamenalo snížení stupně povrchové neovaskularizace rohovky podle nezávislých hodnotitelů).

Při poslední návštěvě nemělo 82 % pacientů, kteří se zúčastnili, žádné epiteliální defekty; 49,2 % mělo normální limbální hyperemii a 44,3 % mělo normální citlivost rohovky. Dlouhotrvající příznaky LSCD se zlepšily; 75,4 % pacientů nemělo žádné pálení a 78,7 % hlásilo žádnou další přítomnost bolesti. U celkového vidění došlo ke statisticky významnému zlepšení nejlepší korigované zrakové ostrosti (NKZO) ve všech časových bodech ($p < 0,001$), zatímco celkový zdravotní stav byl celkově zachován.

Pacienti s úspěšným přihojením štěpu přípravku Holoclar na konci studie HOLOCORE (výsledek jeden rok po implantaci přípravku Holoclar) vstoupili do studie HOLOCORE-FU, jejímž cílem bylo stanovit dlouhodobou bezpečnost a snášenlivost implantace přípravku Holoclar a potvrdit přínos až šest let od léčby. Účinnost byla zachována po celou dobu sledování, s minimálně 60,0% úspěšností jeden rok od transplantace (1. den studie HOLOCORE-FU) až maximálně 100% po šesti letech od transplantace (1800. den studie HOLOCORE-FU). Pro hodnocení dlouhodobé bezpečnosti a snášenlivosti byly nežádoucí účinky sloučeny pro hlavní a následnou studii, aby se také zajistila identifikace potenciálního bezpečnostního vzorce v průběhu delšího sledování. V následné studii se nevyskytl žádný nový závažný nežádoucí účinek; byl hlášen 1 případ zákalu rohovky v souvislosti s přípravkem Holoclar.

Kromě toho dva roky po implantaci přípravku Holoclar vykazovali pacienti, kteří podstoupili keratoplastiku, úspěšnou transplantaci rohovky: 85,7 % ($n/N = 12/14$ při hodnocení založeném na metodě kvadrantů) a 93,3 % ($n/N = 14/15$), pokud byl úspěch založen na celkovém klinickém posouzení vyšetřujícího.

Výsledky studie také prokazují synergii mezi ACLSCT s přípravkem Holoclar a keratoplastikou při léčbě LSCD.

Starší pacienti

Do studie HLSTM01 bylo zařazeno celkem sedm pacientů (6,7 % studijní populace) ve věku při vstupu 65 let nebo více; sedm (24,1 %) pacientů bylo původně zařazeno do studie HLSTM02 a 6 pacientů (8,2 %) bylo zařazeno do studie HOLOCORE. I když byly tyto studie omezené co do počtu subjektů, data z nich ukázala úspěšnost podobnou úrovni pozorované u celkové populace léčených pacientů.

Dlouhodobé údaje shromážděné ve studii HOLOCORE-FU potvrdily bezpečnost přípravku Holoclar, protože se nevyskytly žádné související nežádoucí účinky a míra účinnosti byla zachována. Dva ze 4 pacientů sledovaných v dlouhodobé studii měli úspěšný výsledek: 1 si udržel úspěch jako ve studii HOLOCORE a 1 se stal úspěšným po keratoplastice. Z dalších dvou studií s výsledkem selhání na základě měření CNV v kvadrantech byl jeden posouzen jako úspěšný klinickým hodnocením vyšetřujícího, s konečnou mírou úspěšnosti 75 % podle celkového posouzení vyšetřujícího.

Pediatrická populace

Do studií HLSTM01 a HLSTM02 bylo zařazeno celkem pět pacientů ve věku 8–17 let. Profil nežádoucích účinků u těchto pediatrických pacientů se nelišil od dospělé populace.

Do studie HOLOCORE byli zařazeni 4 pacienti ve věku od 6 do 13 let (2 mužského a 2 ženského pohlaví). Těchto několik pacientů nebylo zahrnuto do analýzy účinnosti, ale všechny parametry vykazovaly úroveň účinnosti podobnou té, která byla pozorována u léčených pacientů celkově. V pediatrické skupině se vyskytlo celkem 12 nežádoucích účinků, z nichž žádná nebyla považována za závažnou, 2 byly posouzeny jako pravděpodobně související s chirurgickým výkonem spojeným s transplantací přípravku Holoclar, ale žádné s přípravkem Holoclar.

Dlouhodobé údaje shromážděné ve studii HOLOCORE-FU u 2 pediatrických subjektů (6 a 13 let) zahrnutých do studie potvrdily bezpečnost přípravku Holoclar, protože se nevyskytly žádné související nežádoucí účinky. Výsledek účinnosti u těchto pacientů byl neúspěšný, což potvrdilo negativní výsledek v přípravku HOLOCORE u nich po 1 roce sledování. Nebyly poskytnuty žádné dlouhodobé informace o dalších dvou pediatrických subjektech léčených ve studii HOLOCORE s úspěšným výsledkem po 1 roce a nezařazených do následné studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek je implantován lokálně.

Vzhledem k povaze a k určenému klinickému použití přípravku Holoclar nejsou konvenční farmakokinetické studie vyhodnocující absorpci, biotransformaci a eliminaci relevantní. Imunohistochemická analýza rohovky odebrané pacientům s keratoplastikou po léčbě přípravkem Holoclar prokázala, že transplantované kmenové buňky vytvořily normální vrstvy stratifikovaného rohovkového epitelu, bez migrace nebo invaze do spojivek a dále do bazálních očních struktur.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o bezpečnosti byly omezeny na *in vitro* testování tumorigenicity lidských autologních buněčných kultur. Tyto testy zahrnovaly buněčný karyotyp, růst nezávislý na adhezi (buněčný růst v měkkém agaru) a proliferaci závislou na růstovém faktoru. Studie *in vitro* neodhalily žádné známky růstu nezávislého na substrátu, růstu nezávislého na růstovém faktoru, abnormálního karyotypu nebo případy imortalizace indukující tumorigenní potenciál.

Bezpečnost přípravku Holoclar je prokázána ve výsledcích získaných ze dvou retrospektivních klinických studií.

Konvenční neklinické studie reprodukce a vývojové toxicity se nepovažují za relevantní, vezmeme-li v úvahu charakter a určené klinické použití tohoto autologního přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Živná půda DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
Fibrinová membrána.

6.2 Inkompatibility

U přípravku Holoclar nebyly provedeny žádné formální studie kompatibility, a proto se tento léčivý přípravek nesmí používat s jinými léčivými přípravky během pooperačního období, dokud nebude zcela obnovena integrita rohovkového epitelu. Výjimkou jsou systémově podaná antibiotika pro profylaxi a kortikosteroidy během bezprostředního pooperačního období.

6.3 Doba použitelnosti

36 hodin.

Holoclar se musí aplikovat nejpozději do 15 minut po otevření primárního obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě 15 °C – 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem

Neozářujte (např. rentgenovými paprsky).

Nesterilizujte.

Ocelový primární obal uchovávejte dobře uzavřený, aby byl přípravek chráněn před kontaminací bakteriemi, plísněmi a viry.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Holoclar se dodává jako jedna individuální léčebná dávka obsažená v obalu se šroubovacím uzávěrem. Jeden obal obsahuje 3,8 cm² autologního lidského rohovkového epitelu nasazeného na fibrinovou membránu a pokrytého transportním médiem.

Obal je uložen v sekundárním plastovém obalu, který je následně vložen v zataveného sterilního plastového sáčku. Zatavený sáček je uložený v nesterilní tepelně izolované krabici pro transplantaci orgánů, opatřené monitorem teploty. Nakonec je tepelně izolovaná krabice uložena do uzavíratelné transportní tašky opatřené zipem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Holoclar musí být přepravován v rámci zařízení v uzavřených, nerozbitných a nepropustných obalech.

Tento léčivý přípravek obsahuje biologický materiál. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Holoclar, musí přijmout vhodná opatření (rukavice, ochranný oděv a ochrana očí), aby nedošlo k možnému přenosu infekčních onemocnění.

Holoclar je určen výhradně pro autologní použití. Před implantací je nutno pečlivě přezkontrolovat totožnost pacienta a porovnat je s identifikací pacienta/dárce na dokumentaci k zásilce a na obalu s přípravkem.

Je nutno se vyvarovat jakéhokoli potřásání, převrácení nebo jiného mechanického namáhání obalu s přípravkem Holoclar.

Holoclar nesmí být sterilizován. Obal a uzávěr musí být pečlivě vizuálně zkontrolovány, zda nejsou jakkoli poškozené. Je-li primární obal přípravku Holoclar poškozen, je ovlivněn vizuální vzhled přípravku a/nebo jsou identifikovány viditelné částice, přípravek se nesmí používat a musí se vrátit výrobci. Pokud se teplota monitorovaná v izolovaném boxu odlišuje od podmínek uchovávání, kontaktujte výrobce.

Další údaje jsou uvedeny v edukačním materiálu.

Opatření, která je třeba přijmout pro likvidaci léčivého přípravku
Léčivý přípravek obsahuje potenciálně infikovaný biologický materiál. Při manipulaci s nepoužitými léčivými přípravky nebo odpadním materiálem je nutno dodržovat místní pokyny pro nakládání s materiálem humánního původu. Veškerý materiál, který byl v kontaktu s přípravkem Holoclar (pevný a kapalný odpad), má být zpracován a likvidován jako potenciálně infekční odpad v souladu s místními pokyny pro nakládání s materiálem humánního původu.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice
Je třeba se vyvarovat náhodné expozice přípravku Holoclar. V případě náhodné expozice je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s materiály získanými od člověka. Pracovní plochy a materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem Holoclar, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření pro likvidaci léčivého přípravku
Léčivý přípravek obsahuje potenciálně infikovaný biologický materiál. S nepoužitým léčivým přípravkem a s veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Holoclar (pevný a kapalný odpad), je třeba nakládat a likvidovat jej jako potenciálně infekční odpad v souladu s místními pokyny pro zacházení s materiálem získaným od člověka.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/987/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. února 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 22. února 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{MM.RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italy

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italy

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Pro bezpečné a účinné užívání přípravku jsou nezbytná následující doplňková opatření pro minimalizaci rizika:

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky, který slouží ke školení správného použití přípravku a minimalizaci rizik a obsahuje následující klíčová témata:

- Výběr pacienta
- Sledovatelnost pacientů a použití identifikátorů
- Biopsie, implantace a následná péče
- Kontraindikace použití očních kapek obsahujících benzalkonium-chlorid
- Je třeba se vyvarovat současného lokálního podání lidokainu nebo anestetik obsahujících

epinefrin

- Riziko glaukomu a blefaritidy
- Podpora zařazení do registru
- Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Součástí edukačního materiálu má být také jak edukační příručka, tak edukační program, jehož součástí bude kontrola osvojení školené tematiky lékařem.

Edukační materiál pro pacienty a/nebo pečovatele, který obsahuje následující klíčová témata:

- Kontraindikace použití očních kapek obsahujících benzalkonium-chlorid
- Nežádoucí účinky léčby antibiotiky a kortikosteroidy po transplantaci
- Informace o registru pro pacienty
- Hlášení podezření na nežádoucí účinky

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

UZAVÍRATELNÁ TAŠKA SE ZIPEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Holoclar 79 000 – 316 000 buněk/cm² náhrada živé tkáně.

Autologní lidský rohovkový epitel expandovaný *ex vivo* obsahující kmenové buňky

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Holoclar je transparentní kruhová membrána s 300 000 až 1 200 000 životaschopných autologních buněk lidského rohovkového epitelu (79 000 - 316 000 buněk/cm²) včetně průměrně 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálních kmenových buněk a přechodně amplifikujících a terminálně diferencovaných buněk odvozených z kmenových buněk, které jsou fixovány na podkladní fibrinové vrstvě o průměru 2,2 cm a uloženy v transportním prostředí.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Živná půda DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)

Fibrinová membrána.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Náhrada živé tkáně.

Jeden obal obsahuje 3,8 cm² autologního lidského rohovkového epitelu nasazeného na fibrinovou membránu a ponořeného v transportním médiu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Určeno k implantaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Potenciálně infekční biologický materiál.

Zacházejte s ním opatrně; neprotřepávejte, nepřevracujte a nevystavujte žádnému mechanickému namáhání.

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP: Den / měsíc / rok

Čas: Hodiny / minuty (CET)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě 15 °C – 25 °C.

Ocelový primární obal uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před kontaminací bakteriemi, plísněmi a viry.

Nezmrazujte.

Nesterilizujte.

Nezařazujte (např. rentgenovými paprsky).

Každá šarže se dodává v tepelně kontrolované tepelně izolované krabici pro transplantaci orgánů.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje potenciálně infikovaný biologický materiál. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad z něj musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s materiálem humánního původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/987/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PLASTOVÝ SÁČEK (TERCIÁLNÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Holoclar 79 000 - 316 000 buněk/cm² náhrada živé tkáně.

Autologní lidský rohovkový epitel expandovaný *ex vivo* obsahující kmenové buňky

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Holoclar je transparentní kruhová membrána s 300 000 až 1 200 000 životaschopných autologních buněk lidského rohovkového epitelu (79 000 – 316 000 buněk/cm²) včetně průměrně 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálních kmenových buněk a přechodně amplifikujících a terminálně diferencovaných buněk odvozených z kmenových buněk, které jsou fixovány na podkladní fibrinové vrstvě o průměru 2,2 cm a uloženy v transportním prostředí.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Živná půda DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)

Fibrinová membrána.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Náhrada živé tkáně.

Jeden obal obsahuje 3,8 cm² autologního lidského rohovkového epitelu nasazeného na fibrinovou membránu a ponořeného v transportním médiu.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Určeno k implantaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Potenciálně infekční biologický materiál.

Zacházejte s ním opatrně; neprotřepávejte, nepřevracujte a nevystavujte žádnému mechanickému namáhání.

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP: Den / měsíc / rok

Čas: Hodiny / minuty (CET)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě 15 °C – 25 °C.

Ocelový primární obal uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před kontaminací bakteriemi, plísněmi a viry.

Nezmrazujte.

Nesterilizujte.

Nezařazujte (např. rentgenovými paprsky).

Každá šarže se dodává v tepelně kontrolované tepelně izolované krabici pro transplantaci orgánů.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje potenciálně infikovaný biologický materiál. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad z něj musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s materiálem humánního původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/987/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č. šarže:

Jméno a příjmení pacienta:

Datum narození pacienta:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OBAL SE ŠROUBOVACÍM UZÁVĚREM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Holoclar

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

DATUM:

HODINA: (časové pásmo)

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Držitel rozhodnutí o registraci: Holostem s.r.l.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Holoclar 79 000 - 316 000 buněk/cm² náhrada živé tkáně.

Autologní lidský rohovkový epitel expandovaný *ex vivo* obsahující kmenové buňky.

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek aplikován, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého chirurga.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému chirurgovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

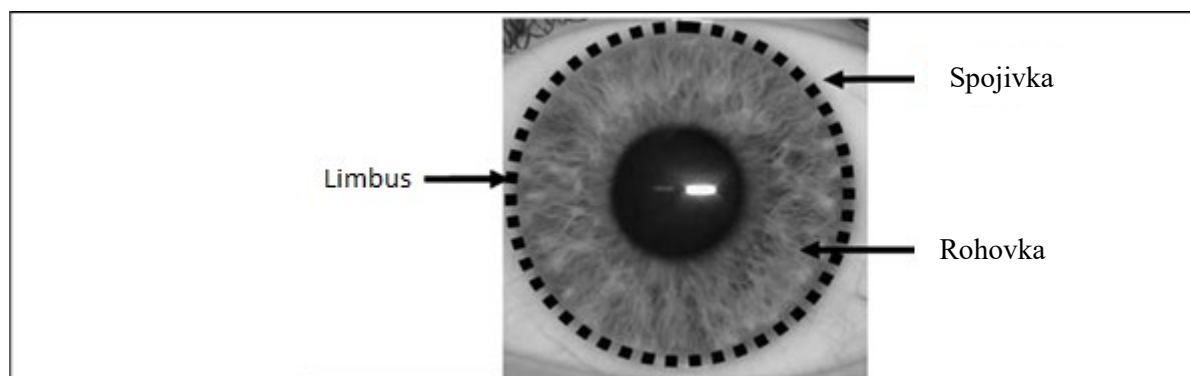
1. Co je přípravek Holoclar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Holoclar aplikován
3. Jak se přípravek Holoclar aplikuje
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat přípravek Holoclar
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Holoclar a k čemu se používá

Holoclar je léčivý přípravek používaný k náhradě poškozených buněk rohovky (čiré vrstvy, která pokrývá barevnou duhovku v přední části oka), který obsahuje limbální buňky, jež normálně pomáhají udržovat oko zdravé.

Holoclar se skládá z vrstvy Vašich vlastních buněk, které byly pomnoženy (expandovány *ex vivo*) ze vzorku limbálních buněk odebraného z oka během drobného chirurgického výkonu zvaného biopsie. Každá výroba přípravku Holoclar se provádí individuálně a je určena pouze pro jedno ošetření; ošetření se však mohou opakovat. Buňky použité k výrobě přípravku Holoclar jsou známy jako limbální buňky.

- **Autologní** znamená, že se jedná o Vaše vlastní buňky.
- **Limbus** je část oka. Je to okraj obklopující barevný střed oka (duhovku). Obrázek ukazuje, kde se v oku nachází limbus.
- Limbus obsahuje **limbální buňky**, které za normálních okolností pomáhají udržovat oko zdravé, a některé z nich jsou **kmenové buňky**, které mohou produkovat nové buňky. Tyto nové buňky mohou nahradit poškozené buňky v oku.



Holoclar se implantuje s cílem opravit poškozený povrch oka u dospělých. Pokud je oko těžce poškozeno popálením ohněm nebo poleptáním chemikálií, může dojít k velkému zjizvení a limbus se může poškodit. Při poškození limbu se zastaví proces hojení, což znamená, že poškození oka se nikdy řádně nezhojí.

Po odebrání několika zdravých limbálních buněk se v laboratoři vypěstuje nová vrstva zdravé tkáně na podkladní vrstvě vyrobené z fibrinu, což je bílkovinná mřížka. Tuto vrstvu tkáně chirurg následně implantuje do poškozené rohovky, což pomůže tomu, aby se oko normálně zhojilo.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Holoclar aplikován

Přípravek Holoclar Vám nesmí být aplikován v následujících případech:

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na hovězí sérum a myší buňky.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude aplikován přípravek Holoclar, se poradte se svým chirurgem.

Holoclar se připravuje individuálně z Vašich vlastních buněk tak, aby Vám vyhovoval, a nesmí se použít u jiné osoby než u Vás.

Máte-li akutní infekci oka nebo oteklé, zčervenalé (zanícené) oči, Vaši léčbu je nutno odložit do doby, než se uzdravíte.

Při výrobě přípravku Holoclar se používají dvě složky zvířecího původu. Jednou z nich je hovězí fetální sérum, které pochází od krav a používá se jako pomocný prostředek k vypěstování buněk. Další složkou je speciální druh inaktivovaných myších buněk, který se používá při pěstování Vašich limbálních buněk. Pokud jste alergický(á) na kteroukoli z těchto složek, může se stát, že Vám tento léčivý přípravek nebude moci být aplikován (viz výše bod „Přípravek Holoclar Vám nesmí být aplikován v následujících případech“).

Máte-li kteroukoli z následujících očních potíží, musí se tyto potíže vyléčit před použitím tohoto léčivého přípravku:

- Nerovnoměrná víčka.
- Zjizvení spojivky (ochranné vrstvy přes oční bělmo) s poškozením v místě jejího připojení na vnitřní část víčka (zkrácený fornix).
- Oko není schopno vnímat bolest (anestezie nebo hypestezie rohovky nebo spojivky).
- Přerůstání spojivky přes rohovku (pterygium).
- Závažně suché oko.

Další případy, kdy se nesmí přípravek Holoclar použít

I když již chirurg odebral malý vzorek limbálních buněk (biopsii) potřebný k výrobě léčivého přípravku, je možné, že u Vás nebude možné použít léčbu přípravkem Holoclar. Je to v případě, kdy biopsie nedostačuje k výrobě přípravku Holoclar; buňky nemohou být v laboratoři pomnoženy nebo vypěstované buňky nesplňují všechna kritéria kvality. Váš chirurg Vás v tomto případě bude informovat.

Děti a dospívající

Dosud byl léčen velmi malý počet dětí, k dispozici jsou omezená data o tom, zda je léčba bezpečná pro použití u dětí nebo jak účinná může být.

Problémy s ledvinami a játry

Jestliže trpíte onemocněním jater nebo ledvin, sdělte to svému lékaři před zahájením léčby.

Další léčivé přípravky a Holoclar

Některé oční kapky obsahují konzervační látku zvanou „benzalkonium-chlorid“. Tato složka může poškodit buňky, ze kterých je přípravek Holoclar vyroben. Nepoužívejte oční kapky obsahující benzalkonium-chlorid a/nebo jiné konzervační látky. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo pokud kojíte, léčba tímto léčivým přípravkem musí být odložena.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Holoclar se aplikuje chirurgicky do oka, a tím bude ovlivněna Vaše schopnost řídit a obsluhovat stroje. Proto po aplikaci přípravku Holoclar neřidte ani neobsluhujte stroje, dokud Vám chirurg nesdělí, že je to bezpečné. Pečlivě dodržujte jeho pokyny.

3. Jak se přípravek Holoclar aplikuje

Holoclar může předepsat a aplikovat výhradně oční chirurg v nemocnici. Léčba přípravkem Holoclar je dvoustupňový proces.

Návštěva 1: Odběr biopsie

Na první návštěvě chirurg provede biopsii, což znamená, že (Vám z oka) odebere velmi malé množství tkáně obsahující limbální buňky. Před biopsií Vám chirurg aplikuje oční kapky, aby Vám znecitlivěl oko, a potom chirurgicky odebere biopsii. Tato biopsie se použije při výrobě přípravku Holoclar. Po odběru biopsie Vám chirurg předepíše léčebnou dávku antibiotik, aby se snížilo riziko infekce.

Výroba přípravku Holoclar trvá několik týdnů.

Návštěva 2: Implantace přípravku Holoclar:

Na druhé návštěvě chirurg provede následující:

- Proveďte anestezii (znecitlivění) oka.
- Odstraní zjizvenou tkáň z rohovky.
- Nahradí ji přípravkem Holoclar.

V den operace Vám chirurg znecitliví oko a potom připevní okraj Vaší nové rohovky pomocí stehů, aby zajistil že přípravek Holoclar zůstane na svém místě. Oční víčko budete mít zavřené a přelepené náplastí na tři dny a oko bude zakryté obvazem po dobu 10 až 15 dnů po implantaci.

Po operaci Vám bude předepsána dávka léků pro zajištění úplného zhojení: antibiotika ke snížení rizika infekce a steroidy ke zmírnění otoku a podráždění. Je **velmi** důležité, abyste užíval(a) všechny léky, které Vám předepsal Váš chirurg, protože jinak se může stát, že Holoclar nebude fungovat. Prosím, prostudujte příbalové informace jednotlivých léčivých přípravků, které máte užívat, protože obsahují další informace o těchto léčivých přípravcích.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby přípravkem Holoclar, zeptejte se svého chirurga.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků postihuje oko a některé z nich jsou způsobeny operací nebo související farmakologickou léčbou. Většina nežádoucích účinků je mírné povahy a odezní v průběhu několika týdnů po operaci.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou obtíže s rohovkou (eroze) a perforace rohovky, způsobené selháním léčby, které mohou nastat během 3 měsíců od nasazení přípravku Holoclar. V takovém případě se spojte se svým očním lékařem.

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10

- Krvácení kolem místa operace, kde byl implantován přípravek Holoclar.
- Potíže s rohovkou (eroze).
- Zvýšený nitrooční tlak (glaukom).
- Bolest oka.
- Zánět rohovky.
- Zánět očních víček
- Oční komplikace v důsledku operace

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100

- Poruchy oka – lepivost očního víčka, krví podlití očí, otok a zánět oka, perforace, ztenčení a zákal rohovky a podráždění oka, stáčení okraje víčka dovnitř směrem k oku, růst řas dovnitř, rozšíření zornice a slzení.
- Citlivost na světlo.
- Prerůstání kolem implantátu
- Pocit cizího tělesa v oku
- Infekce rohovky.
- Zánět spojivek
- Prasknutí stehů.
- Mdloby.
- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Krvácení z kůže očního víčka
- Alergický zánět kůže

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete také hlásit přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Holoclar uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP.

Uchovávejte při teplotě 15 °C – 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Holoclar uchovávejte v ocelovém obalu v plastovém sáčku až do operace. Je to z důvodu ochrany před bakteriální kontaminací.

Přípravek Holoclar nesmí být ozařován ani sterilizován.

Vzhledem k tomu, že se má tento léčivý přípravek použít při Vaší operaci, je za jeho správné uchování před jeho použitím a během něj zodpovědný personál zdravotnického zařízení, stejně jako za správnou likvidaci.

6. Obsah balení a další informace

Co Holoclar obsahuje

- Léčivou látkou je 300 000 až 1 200 000 Vašich živých očních buněk, z nichž průměrně 3,5 % jsou kmenové buňky. Jeden čtvereční centimetr přípravku Holoclar obsahuje 79 000 až 316 000 buněk.
- Přípravek obsahuje dvě pomocné látky: jednou z nich je fibrin – čirá podkladová vrstva používaná k zachování neporušenosti přípravku Holoclar, a druhou je kapalina obsahující aminokyseliny, vitaminy, soli a karbohydráty, která slouží k uchování buněk v obalu a nazývá se Dulbecco's Modified Eagle's Medium.

Jak Holoclar vypadá a co obsahuje toto balení

Holoclar je vrstva buněk určená k implantaci do oka. Buňky jsou udržovány naživu v malém sterilním obalu. Léčivý přípravek je uložen v několika vrstvách obalů, které jej chrání před bakteriemi a zajišťují uchování léčivého přípravku Holoclar při stabilní teplotě po dobu 36 hodin, je-li uložen v prostředí s pokojovou teplotou.

Jedno balení obsahuje individuální léčebnou dávku, která je dostatečně velká k tomu, aby pokryla rohovku.

Držitel rozhodnutí o registraci a Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Opatření, která je třeba učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Holoclar musí být přepravován v rámci zařízení v uzavřených, nerozbitných a nepropustných obalech.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské epiteliální buňky rohovky. Zdravotničtí pracovníci, kteří manipulují s přípravkem Holoclar, musí přijmout vhodná opatření a nosit rukavice, ochranný oděv a ochranu očí, aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Holoclar je léčivý přípravek pro moderní terapii připravený k implantaci. Přípravek Holoclar musí být podáván náležitě vyškoleným a kvalifikovaným chirurgem.

Administrativa

Implantace

Přípravek Holoclar je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Holoclar se nesmí podávat, pokud informace na etiketách přípravku a číslo šarže neodpovídají totožnosti pacienta.

Holoclar má být podáván za aseptických podmínek v kombinaci s limbální peritomií, podpovrchovou incizí spojivky a excizí fibrovaskulární tkáně rohovky v rámci přípravy defektního lůžka. Dále se kultivovaná tkáň umístí pod podpovrchově incidovanou spojivku. Přebytek vložky se ořízne a okraj se překryje spojivkou a přiloží se 2 nebo 3 stehy (stehy) vicrylu nebo hedvábí 8/0, aby se vytvořilo fyzické utěsnění léze a zajistil implantát. Oční víčka jsou přes vložku uzavřena páskem steri-strip.

Holoclar se obvykle implantuje v lokální retrobulbární nebo parabolbární anestezii. Jiné anesteziologické postupy mohou být dodrženy podle uvážení operátora, s vyloučením lokálního podání lidokainu, lokální anestezie nebo anestetik obsahujících epinefrin.

Současné používání přípravku Holoclar s očními kapkami obsahujícími benzalkonium-chlorid a/nebo jiné konzervační látky se nedoporučuje.

Postup podávání přípravku Holoclar zahrnuje použití antibiotik a kortikosteroidů. Po implantaci musí být nasazen odpovídající režim lokální a systémové protizánětlivé a profylaktické antibiotické léčby.

Po implantaci musí následovat vhodné monitorovací schéma.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice.

V případě náhodné expozice je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s materiálem pocházejícím od člověka. Pracovní plochy a materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem Holoclar, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření pro likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Holoclar (pevný a kapalný odpad), musí být nakládáno a likvidováno jako potenciálně infekční odpad v souladu s místními pokyny pro nakládání s materiálem získaným od člověka.