

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Holoclar ekwivalenti għal 79,000 - 316,000 ċellula/cm<sup>2</sup> ta' tessut ħaj

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

### 2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Holoclar jikkonsisti minn folja tonda trasparenti ta' 300,000 sa 1,200,000 ċellula awtologa u vijabbli tal-epitelju tal-kornea umana (79,000 - 316,000 ċellula/cm<sup>2</sup>), inkluż medja ta' 3.5% (0.4 sa 16%) ċelluli staminali limbali, u ċelluli derivati minn ċelluli staminali li jimplifikaw temporanjament u differenzjati b'mod terminali, imwaħħla fuq saff fibrin ta' support ta' dijametru ta' 2.2 ċm u miżmuma fis-sustanza tat-trasport.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ekwivalenti għal tessut ħaj.

Folja tonda u trasparenti.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pazjenti adulti b'nuqqas moderat sa sever ta' ċelluli staminali limbali (definit mill-preżenza ta' neovaskularizzazzjoni superfiċjali tal-kornea f'mill-inqas żewġ kwadranti tal-kornea, b'involverment tal-kornea ċentrali, u b'akutezza viżiva indebolita b'mod sever), unilaterali jew bilaterali, minhabba ħruq okulari fiżiku jew kimiku. Huwa meħtieġ mill-inqas 1 - 2mm<sup>2</sup> ta' limbus bla ħsara għall-bijopsija.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Holoclar għandu jinghata minn kirurgu kkwalfikat u mħarreġ kif jixraq u huwa ristrett għall-użu fi sptar biss.

#### Pożoloġija

Dan il-prodott mediċinali huwa maħsub għal użu awtologu biss.

L-ammont ta' ċelluli li għandhom jinghataw jiddependi mid-daqs (superfiċje f'ċm<sup>2</sup>) tas-superfiċje tal-kornea.

Kull preparazzjoni ta' Holoclar fiha doża ta' kura individwali b'numru sufficjenti ta' ċelluli biex jgħatti s-superfiċje tal-kornea kollha. Id-doża rakkomandata ta' Holoclar hija ta' 79,000 - 316,000 ċellula/ċm<sup>2</sup>, li jikkorrispondu għal ċm<sup>2</sup> wiehed ta' prodott/ċm<sup>2</sup> wiehed ta' difett. Kull preparazzjoni ta' Holoclar hija maħsuba bħala kura waħda. Il-kura tista' tiġi ripetuta jekk indikat mit-tabib li qed jikkura.

L-għoti għandu jiġi segwit minn programm ta' kura xierqa b'antibijotiku u anti-infjammatorju, kif rakkomandat mit-tabib (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Dejta dwar l-użu ta' Holoclar f'popolazzjonijiet ta' pazjenti anzjani hija limitata. Ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

#### *Indeboliment epatiku u renali*

Mhux disponibbli dejta dwar l-użu ta' Holoclar f'pazjenti b'indeboliment epatiku u renali.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Id-data dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Holoclar fi tfal u adolexxenti b'età minn 0 sa 18-il sena hija limitata. Dejta disponibbli bħalissa hi deskritta fis-sezzjoni 4.8 u 5.1, imma ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-impjant.

Qabel l-għoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq it-tikketta ta' Holoclar u d-dokumentazzjoni li jkun hemm miegħu.

Dettalji teknici sħaħ dwar il-proċeduri assoċjati mal-użu ta' Holoclar huma pprovduti fil-ktejjeb edukattiv.

#### *Bijopsija*

Għall-manifattura ta' Holoclar, hija meħtieġa bijopsija ta' 1 - 2 mm<sup>2</sup> ta' limbus bla ħsara. Il-bijopsija ssir b'anestesija topika. L-għajn hija soġġetta għall-ħasil tas-superfiċje okulari b'soluzzjoni ta' melħ sterili b'bilanċjat għall-irrigazzjoni tal-għajn segwit minn qluġħ tal-konguntiva minn mal-limbus biex jiġi espost is-sit mnejn għandu jingabar il-kampjun tal-kornea. Issir inċiżjoni ta' 2 x 2 mm biex tittiehed il-bijopsija. Il-bijopsija titqiegħed fit-*test tube* sterili fornuta li fih sustanza tat-trasport. Il-bijopsija għandha tiġi riċevuta mill-manifattur fi żmien 24 siegħa wara li tittiehed.

### Kura wara l-bijopsija

Wara l-bijopsija, għandu jingħata kors xieraq ta' profilassi permezz ta' kura b'antibijotiku.

F'xi każijiet jista' jkun possibbli li s-sors ta' ċelluli staminali limbali tal-pazjent ma jkunx espandibbli jew li l-kriterji tar-rilaxx ma jintlaħqux, minħabba l-kwalità fqira tal-bijopsija, karatteristiċi tal-pazjent, jew falliment tal-manifattura. Għalhekk, jista' jagħti l-każ li Holoclar ma jkunx jista' jingħata. Il-kirurgu se jiġi nfurmat kmieni kemm jista' jkun waqt il-proċess u għalhekk għandu jagħzel kura alternattiva għall-pazjent.

### *Tqeghid tal-Impjant*

Holoclar huwa maħsub biss għall-użu fir-riġenerazzjoni awtologa ta' ċelluli limbali staminali f'konformità mal-indikazzjoni terapewtika approvata u għandu jingħata taħt kondizzjonijiet aseptiċi flimkien ma' peritomija limbali, taħfir taħt il-konguntiva u qtugħ tat-tessut fibrovaskulari tal-kornea bħala preparazzjoni tas-sit tad-difett. Wara, it-tessut ikkoltivat jitqiegħed taħt il-konguntiva mħaffra. L-impjant żejjed jiġi mirqum u t-tarf mgħotti bil-konguntiva bl-applikazzjoni ta' 2 punti jew 3 ta' vicryl jew ħarir 8/0 sabiex jiġi ffurmat sigill fiżiku tal-leżjoni u biex l-impjant jitwaħħal fis-sod. Il-kpiepel tal-għajn għandhom jinżammu magħluqa fuq l-impjant bi strixxa steri-strip. Holoclar għeneralment jiġi impjantat taħt anestezija topika retrobulbari jew parabolbari. Jistgħu jiġu segwiti proċeduri anestezjoloġiċi oħra fid-diskrezzjoni tal-kirurgu, minbarra l-użu tal-anestezija lokali lidocaine jew anestetici li fihom l-adrenalina.

### Kura wara l-operazzjoni

Wara t-tqeghid tal-impjant, għandu jingħata kors xieraq ta' kura b'anti-infjammatorju topiku u sistemiku u antibijotiku profilattiku.

Huwa rakkomandat il-kors li ġej: Pilloli doxycycline 100 mg darbtejn kuljum (jew amoxicillin 500 mg darbtejn kuljum) u prednisone mill-ħalq b'doża ta' kuljum ta' 0.5 mg/kg (sa doża massima ta' 25 mg) kuljum għandhom jingħataw mill-ġurnata tal-kirurgija għal ġimagħtejn. Wara ġimagħtejn l-għoti ta' antibijotiku sistemiku għandu jitwaqqaf u d-doża ta' kuljum ta' prednisone għandha titnaqqas bil-mod għal 0.25 mg/kg (massimu ta' 12.5 mg) kuljum għall-ġimgħa waħda, 0.125 mg/kg (massimu ta' 5.0 mg) kuljum għall-ġimgħa ta' wara u wara titwaqqaf.

Ġimagħtejn wara l-kirurgija, għandha tinbeda kura ta' kortikosteroid topiku bi qtar għall-għajnejn ta' dexamethasone 0.1% bla preservattivi, qatra waħda tliet darbtejn kuljum għal ġimagħtejn, imbagħad imnaqqsa għal qatra waħda darbtejn kuljum għal ġimgħa u qatra waħda darba kuljum għal ġimgħa oħra. Il-kortikosteroid topiku jista' jibqa' jingħata f'każ ta' infjammazzjoni okulari persistenti.

It-tqeghid tal-impjant għandu jiġi segwit minn skeda ta' monitoraġġ xieraq.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u rimi ta' Holoclar, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għal serum tal-bovini u ċelluli 3T3-J2 tal-ġrieden.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità tal-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott.

#### Użu awtologu

Holoclar huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Holoclar ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u n-numru tal-lott ma jaqblux mal-identità tal-pazjent.

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Holoclar fih ċelluli fibroblasti 3T3 tal-ġrieden irradijati b'mod letali u jista' jkun fih traċċi tas-serum tal-feti tal-bovini. Pazjenti b'sensittività magħrufa għall-ġrieden jew għas-serum tal-feti tal-bovini m'għandhomx jiġu kkurati (ara sezzjoni 4.3).

### Tražmissjoni ta' aġent infettiv

Holoclar jista' jkun fih materjal bijoloġiku potenzjalment infettat. Għalkemm Holoclar jiġi ttestjat għall-isterilità u l-mikoplażma, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Holoclar għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattawhom b'mod xieraq, jekk ikun meħtieġ.

### Prekawzjonijiet għall-użu

Għandha ssir evalwazzjoni bir-reqqa tal-pazjent billi jitqiesu mhux biss il-ħtieġa klinika tal-kandidat, iżda l-alterazzjonijiet bijoloġiċi u patofizjoloġiċi fl-ambjent tal-ferita wkoll, biex jiġi definit iż-żmien ta' kwalunkwe proċedura u biex tippermetti l-engraftment u t-tkabbir xieraq taċ-ċelluli staminali tat-tessut haġ li jikkostitwixxu Holoclar. Kirurġiji fl-istess ħin għandhom jiġu esklużi u antiċipati jew differiti għat-tqegħid tal-impjant Holoclar.

Pożizzjoni hażina taż-żewġ kpiepel tal-għajnejn, ċikatriċi fil-konguntiva b'fornix imqassar, anestezija tal-kornea u/jew anestezija tal-konguntiva jew ipoesteżija severa, pterigium u għajn xotta haġna huma fatturi potenzjali ta' kumplikazzjoni. Problemi oħra fl-għajnejn għandhom jiġu kkoreġuti qabel jitqieghed l-impjant Holoclar.

F'kull wiehed mill-passi tat-trattament b'Holoclar, għandhom jiġu evitati l-lidocaine topiku jew l-anestetiki li fihom l-adrenalina.

Pazjenti b'infjammazzjoni jew infezzjonijiet okulari akuti għandhom jiġu deferiti sakemm jiġi dokumentat irkupru peress li infjammazzjoni tista' tikkomprometti s-suċċess tal-kura.

L-użu fl-istess ħin ta' Holoclar ma' qtar għall-għajnejn li fih benzalkonium chloride, u/jew preservattivi oħrajn mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Il-proċedura tal-għoti ta' Holoclar tinkludi l-użu ta' antibijotiċi u kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2). Għal tagħrif rilevanti dwar is-sigurtà, it-tobba għandhom jikkonsultaw l-SmPC ta' dawn il-prodotti mediċinali.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

L-użu fl-istess ħin ta' lidocaine topiku jew anestetiki li fihom l-adrenalina għandu jiġi evitat minħabba li dawn inaqqsu l-effiċjenza fil-formazzjoni tal-kolonji.

Qatar għall-għajnejn li fihom benzalkonium chloride, u/jew preservattivi oħra, għandhom jiġu evitati. Benzalkonium chloride (kif ukoll sustanzi ta' quaternary ammonium oħra) huwa ċitotossiku u qatar għall-għajnejn li fihom dan il-preservattiv jistgħu jagħmlu ħsara lill-epitelju tal-kornea, b'mod partikolari s-saff proliferattiv tal-qiegħ, li jiġi espost waqt il-proċedura tat-tqegħid tal-impjant. Sustanzi ċitotossiċi oħra għandhom jiġu evitati.

Ma kinux irrappurtati interazzjonijiet bejn Holoclar u l-kura ta' wara l-bijopsija/wara l-operazzjoni issuġġeriti f' sezzjoni 4.2.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Holoclar f'nisa tqal.

Mhux disponibbli studji f'animali rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bhala prekawzjoni, minhabba l-htieġa ta' kura farmakoloġika wara l-operazzjoni, hu preferribli li ma jintużax Holoclar waqt it-tqala.

#### Treddiġh

Bhala prekawzjoni, Holoclar mhux rakkomandat biex jigi impjantat waqt it-treddiġh.

#### Fertilità

M'hemmx dejta klinika disponibbli dwar l-effetti ta' Holoclar fuq il-fertilità.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Holoclar għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minhabba n-natura kirurġika tal-proċedura meħtieġa biex jitqiegħed l-impjant. Għalhekk, wara kura b'Holoclar, is-sewqan u l-użu ta' magni għandu jigi differit u l-pazjenti għandhom isegwu l-parir tat-tabib li qed jikkurahom.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji huma perforazzjoni tal-kornea u keratite ulċerattiva, li jistgħu jsehħu fi żmien 3 xhur mill-impjantazzjoni ta' Holoclar u huma relatati man-nuqqas ta' suċċess tal-engraftment taċ-ċelluli staminali tal-kornea, u sinkope vażovagali li ssehħ fl-ewwel jum wara l-kirurġija minhabba uġiġh fl-għajjn. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma disturbi fl-għajnejn. L-aktar reazzjonijiet frekwenti relatati mal-proċedura kirurġika kienu wġiġh fl-għajjn (4.0%), difett fl-epitelju tal-kornea (3.4%) u emorragija fil-konguntiva (2.2%), b'tal-aħħar osservata l-aktar matul l-ewwel ġurnata wara l-kirurġija u fil-biċċa l-kbira tal-każijiet tkun ħafifa fl-intensità u tisparixxi wara ftit granet mingħajr kura.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li sarilhom impjant ta' Holoclar fi studji kliniċi u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprovduti fit-tabella.

Il-kategoriji li ġejjin huma wżati biex jikklassifikaw ir-reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza tal-okkorrenza: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull raggruppament tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati mill-aktar serja sal-inqas serja.

<b>MedDRA Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-kornea, konguntivite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sinkope vażovagali, uġiġh ta' ras	Mhux komuni
Disturbi fl-għajnejn	Emorragija fil-konguntiva, emorragija fl-għajjn, difett fl-epitelju tal-kornea, grif/erożjoni fil-kornea, glawkoma/żieda fil-pressure ta' ġewwa l-għajjn, keratite/keratite ulċerattiva, blefarite, uġiġh fl-għajjn	Komuni
	Adeżjoni tal-konguntiva, granuloma tal-konguntiva, iperimija tal-konguntiva, edima	Mhux komuni

	tal-kornea, perforazzjoni tal-kornea, traqqiq tal-kornea, opaċità fil-kornea, ipertrofija tal-kornea, infjammazzjoni fl-għajn, hyphaemia, irritazzjoni fl-għajn, fotofobija, entropion, trikjaži, midrijaži, žieda fid-dmugħ	
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Emorragija taħt il-ġilda, dermatite allergika	Mhux komuni
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Metaplasja tal-impjant, estravażjoni fis-sit tal-impjant, sensazzjoni ta' xi haġa barranija	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjoni tal-kirurgija fl-għajn	Komuni
	It-trapjant ma jirnexxix, tiċrit tal-punti, difett fl-epitelju tal-kornea persistenti, rimettar wara l-proċedura	Mhux komuni

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ugħiġ fl-għajn (4.0%) u difett fl-epitelju tal-kornea (3.4%) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi individwali komuni mhux relatati mal-proċedura kirurġika. Glawkoma (1.9%) kienet l-aktar reazzjoni avversa frekwenti kkunsidrata bħala relatata ma' kura b'kortikosteroidi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Rapporti ta' glawkoma kienu jinkludu reazzjonijiet avversi ta' pressjoni fl-għajn.

#### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' Holoclar fi tfal b'età sa 5 snin u hemm biss informazzjoni limitata f'pazjenti b'età ta' 6 - 17-il sena. Fil-pazjenti pedjatriki inkluzi fl-istudji HLSTM01 (età ta' 13, 14 u 16-il sena), HLSTM02 (età ta' 8 u 14-il sena) u HOLOCORE (età ta' 6 snin sa 13-il sena) il-profil tar-reazzjonijiet avversi ma kienx differenti mill-popolazzjoni adulta.

#### Anzjani

Hemm biss informazzjoni limitata f'pazjenti anzjani (n=16, età ta' >65 sena) u anzjani ħafna (n = 4, età ta' 75-84 sena).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi, oftalmoloġiċi oħra, Kodiċi ATC: S01XA19

### Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Il-mekkanizmu ta' azzjoni ta' Holoclar huwa s-sostituzzjoni tal-epitelju tal-kornea u taċ-ċelluli staminali limbali mitlufa f'pazjenti li l-limbus tagħhom ikun inqered minn hruq okulari. Matul il-proċess ta' tiswija tal-kornea, iċ-ċelluli staminali mogħtija huma maħsuba biex jimmultiplikaw b'mod simetrik u asimetrik, u jipproduċu differenzjazzjoni u migrazzjoni biex jirriġeneraw l-epitelju tal-kornea, kif ukoll biex iżommu riserva ta' ċelluli staminali li jistgħu kontinwament jirriġeneraw l-epitelju tal-kornea.

Ma twettqux studji farmakodinamiċi konvenzjonali għal Holoclar

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali ġew evalwati fi tliet studji retrospettivi, b'serje ta' każijiet, mhux ikkontrollati u fejn il-pazjenti ma ntgħażlux b'mod każwali (HLSTM01, HLSTM02 u HLSTM04), fejn ingabret l-informazzjoni kollha klinika mill-pazjenti ttrattati kollha b'dokumentazzjoni tas-sors disponibbli b'segwitu sa 10 snin. L-effikaċja u s-sigurtà ta' Holoclar ġew evalwati wkoll fi studju prospettiv ta' intervent, multinazzjonali, multiċentrik, open-label, mhux ikkontrollat (HLSTM03 jew HOLOCORE) li kien jinvolvi total ta' 80 pazjent u fis-segwitu fit-tul tiegħu (HOLOCORE FOLLOW-UP jew HOLOCORE-FU).

L-istudju kruċjali HLSTM01 kien studju kliniku retrospettiv, b'aktar minn ċentru wiehed, serje ta' każijiet, mhux ikkontrollat u fejn il-pazjenti ma ntgħażlux b'mod każwali li sar biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà potenzjali ta' Holoclar f'sett ta' 106 pazjenti taż-żewġ sessi, li pprezentaw nuqqas moderat sa sever ta' ċelluli staminali limbali (LSCD - *limbal stem cell deficiency*) minhabba hruq okulari. LSCD moderat sa sever kien definit skont invażjoni ta' mill-inqas żewġ kwadranti tas-superfiċje tal-kornea minn neokanali superfiċjali.

Total ta' 104 pazjenti, ta' età bejn 13 u 79 sena (medja 46.8 snin) kienu inklużi fl-analiżi primarja tal-effikaċja. Fil-ħin tal-ghoti tal-prodott, il-medja tat-tul tal-kondizzjoni sa minn meta saret il-ħsara kienet 18-il sena (medjan 10 snin), 99% tal-pazjenti kellhom opaċità tal-kornea u 90% minnhom kellhom indeboliment sever in visus (1/10<sup>th</sup> jew inqas fiċ-ċart ta' Snellen). Is-suċċess tal-proċedura kien evalwat ibbażat fuq il-preżenza ta' epitelju tal-kornea stabbli (jiġifieri nuqqas ta' difetti fl-epitelju) mingħajr rikorrenza sinifikanti ta' neovaskularizzazzjoni (mhux aktar minn kwadrant wiehed mingħajr l-involviment ċentrali tal-korneja) fit-12-il xahar wara l-intervent. Kienu rrapportati total ta' 75 (72.1%) kura b'riżultat ta' suċċess. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati f'analiżi tas-sensittività fejn neovaskularizzazzjoni superfiċjali kienet evalwata minn assessur indipendenti minn ritratti blinded tal-ghajnejn tal-pazjenti meħuda qabel u wara t-tqegħid tal-impjant ta' Holoclar.

Parametri klinikament rilevanti addizzjonali ġew evalwati bħala valutazzjonijiet sekondarji tal-effikaċja.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'sintomi (uġiġħ, hruq jew fotofobija) naqas b'mod sinifikanti minn qabel il-kirurgija (40 pazjent b'mill-inqas sintomu wiehed; 38.5%) sa sena wara l-proċedura (12-il pazjent; 11.5%).

Wiehed u hamsin pazjent (49.0%) kellhom titjib fl-akutezza viżiva ta' almenu linja shiħa waħda fuq iċ-ċart ta' Snellen (jew kategorija waħda għall-każijiet b'indeboliment sever). Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib fl-akutezza viżiva kien oġġla fost dawk mingħajr ċikatriċi tal-istroma tal-kornea (15/18-il pazjent, 83.3%) milli f'dawk b'ċikatriċi (36/81 pazjent, 44.4%). Meta valuri kategorjiċi għall-akutezza viżiva ġew konvertiti fil-Logaritmu tal-Angolu Minimu ta' Riżoluzzjoni (LogMAR - *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*), 47% tal-każijiet (40 minn 85 b'valuri mhux nieqsa) esperjenzaw titjib ugwali għal jew akbar minn 3 ekwivalenti ta' linja ta' Snellen.

Sebgha u hamsin pazjent għamlu keratoplastija wara l-użu tal-prodott b'rata ta' suċċess ta' 42.1% (N=24) sena waħda wara t-trapjant tal-kornea (jiġifieri b'epitelju tal-kornea stabbli mingħajr rikorrenza sinifikanti ta' neovaskularizzazzjoni).



L-istudju kruċjali HOLOCORE kien prova klinika multinazzjonali, multicentrika, prospettiva, open-label, mhux ikkontrollata u ta' intervent biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Holoclar għar-restawr tal-epitelju tal-kornea f'pazjenti b'LSCD moderata sa severa minhabba hruq okulari. L-istudju kien jinkludi total ta' 76 adult u 4 pazjenti pedjatriċi taż-żewġ sessi. Il-pazjenti pedjatriċi ġew inkluzi għall-valutazzjoni tas-sigurtà.

Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien il-persentaġġ ta' pazjenti b'suċċess tat-trapjant fi żmien 12-il xahar mill-ewwel trattament. Is-suċċess tat-trapjant ġie ġġudikat minn Assessuri Indipendenti, abbażi ta' ritratti 2D, li kien se jkun ta' suċċess f'41% tal-pazjenti adulti b'riżultati li jistgħu jiġu evalwati sena wara l-ewwel trattament, u 57.8% tal-pazjenti esperjenzaw tnaqqis fil-grad tan-neovaskularizzazzjoni superfiċjali tal-kornea fl-istess perjodu.

Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw suċċess tat-trapjant kif ukoll titjib iehor, kif iġġudikat minn Investigaturi tas-Sit permezz ta' evalwazzjoni strumentali u klinika diretta tal-pazjenti, kien oghla minn dak tal-Assessuri Indipendenti ġġudikat permezz tar-ritratti; speċifikament, l-Investigaturi tas-Sit iġġudikaw li r-riżultat globali tat-trattament kien ta' suċċess f'77.0% tal-pazjenti, u 82% tal-pazjenti ma kellhom l-ebda difett fl-epitelju.

Barra minn hekk, is-suċċess tat-trapjant kif iġġudikat mill-Assessuri Indipendenti kien oghla meta ġie evalwat skont il-linji gwida tal-karta tal-Kunsens Globali, b'50.9% tal-pazjenti b'riżultat favorevoli. Bl-istess mod, it-titjib fl-istadji tal-LSCD, skont il-linji gwida tal-karta tal-Kunsens Globali kien oghla (60.9%) mir-rata evalwata permezz tal-metodu tal-kwadranti (57.8% tal-pazjenti esperjenzaw tnaqqis fil-grad tan-neovaskularizzazzjoni superfiċjali tal-kornea skont Assessuri Indipendenti).

Fiz-żjara finali, 82% tal-pazjenti li attendew ma kellhom l-ebda difett fl-epitelju, 49.2% kellhom iperimija limbali normali u 44.3% kellhom sensitività normali tal-kornea. Is-sintomi tal-LSCD li kienu hemm għal żmien twil tjiebu, 75.4% tal-pazjenti ma kellhom l-ebda preżenza ta' hruq, u 78.7% irrappurtaw li ma baqgħux iħossu wġiġh. Il-vista ġenerali kellha titjib fl-Akutezza tal-Vista bl-Aħjar Mod li Tista' Tkun Ikkoreġuta (BCVA, *Best Corrected Visual Acuity*) f'kull punt ta' żmien statistikament sinifikanti ( $p < 0.001$ ), filwaqt li s-saħħa ġenerali nżammet b'mod globali.

Pazjenti li sarilhom engraftment ta' Holoclar b'suċċess fl-aħħar tal-istudju HOLOCORE (ir-riżultat sena wara t-tqegħid tal-impjant Holoclar) dahlu fl-istudju HOLOCORE-FU ddisinjat biex jiġu stabbiliti s-sigurtà u t-tollerabilità tat-tqegħid tal-impjant Holoclar u biex jiġi kkonfermat il-benefiċċju sa sitt snin mit-trattament. L-effikaċja kienet sostnuta matul il-perjodu kollu ta' segwitu, b'suċċess minimu ta' 60.0% f'sena mit-trapjant (Jum 1 tal-istudju HOLOCORE-FU) sa massimu ta' 100% f'sitt snin mit-trapjant (Jum 1800 tal-istudju HOLOCORE-FU). Għall-evalwazzjoni tas-sigurtà u t-tollerabilità fit-tul, ingabru l-AEs għall-istudji Ewlenin u Ta' Segwitu biex jiżguraw ukoll l-identifikazzjoni ta' mudell potenzjali tas-sigurtà fuq perjodu ta' segwitu estiż. Ma seħh l-ebda avveniment avvers sever ġdid fl-istudju Ta' Segwitu; ġie rrapportat każ wiehed ta' opaċità fil-kornea relatat ma' Holoclar.

Barra minn hekk, sentejn wara t-tqegħid tal-impjant Holoclar, pazjenti li għamli l-keratoplastija wrew trapjant tal-kornea b'suċċess: 85.7% ( $n/N=12/14$ ) fuq evalwazzjoni abbażi tal-metodu tal-kwadranti u 93.3% ( $n/N=14/15$ ) meta s-suċċess kien ibbażat fuq il-ġudizzju kliniku ġenerali tal-Investigatur.

Ir-riżultati tal-istudju juru wkoll is-sinerġija bejn ACLSCT b'Holoclar u l-keratoplastija fit-trattament tal-LSCD.

#### Anzjani

L-istudju HLSTM01 irreġistra total ta' seba' pazjenti (6.7% tal-popolazzjoni tal-istudju) b'età fil-linja bazi ta' 65 sena jew aktar, seba' pazjenti (24.1%) kienu oriġinarjament irreġistrati f'HLSTM02 u 6 pazjenti (8.2%) kieku inkluzi f'HOLOCORE. Għalkemm limitati fir-rigward tal-għadd ta' individwi, dejta minn dawn l-istudji wriet rata ta' suċċess u livell ta' effikaċja simili għal dak osservat fil-pazjenti globali ikkurati.

Id-*data* fit-tul miġbura fl-istudju HOLOCORE-FU kkonfermat is-sigurtà ta' Holoclar peress li ma sehh l-ebda avveniment avversi relatat miegħu, filwaqt li nżammet ir-rata tal-effikaċja. Żewġ pazjenti minn 4 segwiti fl-istudju fit-tul kellhom riżultat ta' suċċess: Wieħed żamm is-suċċess kif kien f'HOLOCORE u wieħed kien ta' suċċess wara l-keratoplastija. Fost it-tnejn l-oħra b'insuffiċjenza tar-riżultat abbażi tal-kejl tas-CNV fi kwadranti, wieħed kien iġġudikat bħala ta' suċċess mill-valutazzjoni klinika tal-Investigatur, għal rata ta' suċċess finali ta' 75% skont il-ġudizzju globali tal-investigatur.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-istudji HLSTM01 u HLSTM02 irreġistraw total ta' hames pazjenti b'età ta' 8-17-il sena. Il-profil ta' reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti pedjatriċi ma kienx differenti minn dak tal-popolazzjoni adulta.

L-istudju HOLOCORE rreġistra 4 pazjenti li jvarjaw minn 6 snin sa 13-il sena (2 subien u 2 ibniet). Dawn il-ftit pazjenti ma ġewx inklużi fl-analiżi tal-effikaċja iżda l-parametri kollha wrew livell tal-effikaċja simili għal dak osservat fil-pazjenti ttrattati b'mod globali. Fil-grupp pedjatriku sehhew 12-il AE b'mod globali, bl-ebda wieħed meqjus bħala serju, bi 2 iġġudikati bħala possibbilment relatati mal-proċedura kirurġika assoċjata mat-trapjant ta' Holoclar iżda l-ebda ma' Holoclar.

Id-*data* fit-tul miġbura fl-istudju HOLOCORE-FU fuq iż-żewġ individwi pedjatriċi (6 snin u 13-il sena) inklużi fl-istudju ikkonfermaw is-sigurtà ta' Holoclar peress li ma sehh l-ebda avveniment avversi relatat ma' Holoclar. Ir-riżultat tal-effikaċja għal dawn il-pazjenti ma kienx wieħed ta' suċċess, li jikkonferma r-riżultat negattiv għalihom f'HOLOCORE f'segwitu ta' sena. Ma nġhatat l-ebda informazzjoni fit-tul dwar iż-żewġ individwi pedjatriċi l-oħra ttrattati fl-istudju HOLOCORE b'riżultat ta' suċċess f'sena u li ma ġewx irreġistrati fl-istudju Ta' Segwitu.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-prodott huwa impjantat lokalment.

In-natura u l-użu kliniku mahsub ta' Holoclar huma tali li studji farmakokinetiċi konvenzjonali fuq l-assorbiment, bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni mhumiex applikabbli. Analizi immunoistokimika tal-kornea meħuda minn keratoplastija tal-pazjenti wara kura b'Holoclar uriet li ċ-ċelluli staminali trapjantati jstabbilixxu saffi normali ta' epitelju stratifikat tal-kornea, li ma jemigrawx fil-konġuntiva jew 'l isfel u li ma jinvađu strutturi bażiċi tal-għajn.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku dwar is-sigurtà kien limitat għal ittestjar *in vitro* dwar ir-riskju ta' kanċer ta' kulturi ta' ċelluli awtologi tal-bniedem. Dawn it-testijiet inkludew karjotip taċ-ċellula, tkabbir indipendenti mill-adeżjoni (tkabbir taċ-ċelluli f'agar artab) u proliferazzjoni dipendenti mill-fattur tat-tkabbir. Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza ta' tkabbir indipendenti mill-ankraġġ, tkabbir indipendenti mill-fattur tat-tkabbir, avvenimenti ta' karjotip jew immortalizzazzjoni anormali, li huma indikattivi ta' potenzjal tumorigeniku.

Is-sigurtà ta' Holoclar intweriet fir-riżultati miksuba miż-żewġ studji kliniċi retrospettivi.

Studji konvenzjonali mhux kliniċi dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp mhumiex ikkunsidrati rilevanti, minhabba n-natura u l-użu kliniku mahsub tal-prodott awtologu taċ-ċelluli adulti.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sustanza tat-trasport (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplimentat b'L-glutamine)  
Appoġġ ta' fibrin.

## 6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma twettqux studji formali ta' kompatibbiltà b'Holoclar għalhekk dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuza ma' prodotti mediċinali oħrajn matul il-perjodu ta' wara l-kirurgija qabel l-integrità tal-epitelju tal-kornea tkun restawrata kompletament. Eċċezzjonijiet jinkludu antibijotiċi mhux topiċi għall-profilassi u kortikosteroidi matul il-perjodu immedjat ta' wara l-operazzjoni.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

36 siegħa.

Holoclar għandu jiġi applikat mhux aktar tard minn 15-il minuta wara li jinfetaħ il-kontenitur primarju.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura bejn 15°C - 25°C

Tagħmlux fil-frigġ jew fil-friza

Tirradjax (eżempju raġġi X)

Tisterilizzax

Żomm il-kontenitur primarju tal-azzar magħluq sewwa sabiex tilqa' minn kontaminazzjoni mill-batterja, moffa u virusis.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Holoclar huwa fornut b'ħala doża ta' kura individwali f'kontenitur b'tapp bil-kamin. Kull kontenitur fih 3.8 cm<sup>2</sup> ta' epitelju awtologu tal-kornea umana imwahħla fuq appoġġ ta' fibrin u mgħottija b'sustanza tat-trasport.

Il-kontenitur jitpoġġa f'kontenitur sekondarju tal-plastik li mbagħad jitqiegħed f'borża tal-plastik sterili ssiġillata. Il-borża ssiġillata titpoġġa f'kaxxa insulata b'mod termiku mhux sterili għat-trasport tal-organi b'apparat għall-monitoraġġ tat-temperatura. Fl-aħħarnett, il-kaxxa insulata b'mod termiku titpoġġa f'borża li tingħalaq b'żipp għat-trasport.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġjar ieħor

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Holoclar għandu jiġi ttrasportat fil-facilità f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih materjal bijoloġiku. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Holocar għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti, ilbies protettivi u protezzjoni għall-ghajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Holoclar huwa maħsub għall-użu awtologu biss. Qabel ma jiġi impjantat l-identità tal-pazjent għandha tiġi ċċekkjata b'attenzjoni mal-identifikazzjoni tal-pazjent/donatur fuq id-dokumentazzjoni tal-kunsinna u fuq il-kontenitur tal-prodott.

Kwalunkwe taħwid, taqlib ta' taht fuq jew stress mekkaniku ieħor tal-kontenitur ta' Holocar għandu jiġi evitat.

Holoclar m'għandux jiġi sterilizzat. Il-kontenitur u l-għeluq għandhom jiġu spezzjonati b'mod viżiv b'attenzjoni għal kwalunkwe ħsara. Jekk il-kontenitur primarju ta' Holocar ikollu ħsara, id-dehra viżiva tal-prodott tkun affettwata u/jew jiġi identifikat frak viżibbli, il-prodott m'għandux jintuza u għandu jintbagħat lura għand il-manifattur. Jekk it-temperatura mmonitorjata fil-kaxxa insulata tiddevja mill-kondizzjonijiet ta' ħażna, ikkuntattja lill-manifattur.

Ara l-materjal edukattiv għal aktar informazzjoni.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

Esponiment aċċidentali għal Holoclar irid jiġi evitat. F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjali derivati mill-bniedem. Is-superfici tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Holoclar għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Il-prodott mediċinali fih materjal bijoloġiku potenzjalment infettat. Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Holoclar (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bhala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Holostem s.r.l.,  
Via Glauco Gottardi 100,  
41125 Modena,  
L-Italja  
Telefon: +39 059 2058070  
Telefax: +39 059 2058115

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/987/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17/02/2015

Data tal-aħħar tiġdid: 22/02/2024

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

<{XX/SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi, 100, Modena, 41125, L-Italja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi, 100, Modena, 41125, L-Italja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-

Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Huma meħtieġa l-miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji li ġejjin għall-użu sikur u effettiv tal-prodott:

Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa biex jipprovdi taħriġ dwar l-użu xieraq tal-prodott u biex jimminimizza r-riskji, li jindirizza l-elementi ewlenin ta':

- Għażla tal-pazjent
- Traċċabilità tal-pazjenti u l-użu ta' identifikaturi
- Bijopsija, impjant u kura ta' segwitu
- Użu kontraindikati ta' qtar għall-ġhajnejn li fih benzalkonium chloride
- L-użu fl-istess hin ta' lidocaine topiku jew anestetici li fihom l-adrenalina għandu jiġi evitat
- Riskju ta' glawkoma u blefarite

- Thegġiġ ta' reġistrazzjoni fir-reġistru
- Rappurtar ta' effetti sekondarji suspettati

Il-materjal edukattiv għandu jinkludi wkoll kemm Manwal Edukattiv kif ukoll programm ta' taħriġ li se jinkorpora l-verifika tal-komprensjoni mit-tobba tat-taħriġ ipprovdut.

Materjal edukattiv għall-pazjenti u/jew dawk li jieħdu ħsiebhom biex jindirizza l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Użu kontraindikati ta' qtar għall-ghajnejn li fih benzalkonium chloride
- Effetti sekondarji ta' kura wara t-trapjant b'antibijotici u kortikosteroidi
- Jgħarraf lill-pazjenti dwar ir-reġistru
- Rappurtar ta' effetti sekondarji suspettati

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **BORŻA LI TINGHALAQ B'ŽIPP**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Holoclar ekwivalent għal 79,000 - 316,000 ċellula/ċm<sup>2</sup> ta' tessut ħaj.

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Dan il-prodott fih ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

Holoclar jikkonsisti minn folja tonda trasparenti ta' 300,000 sa 1,200,000 ċellula awtologa u vijabbli tal-epitelju tal-kornea umana (79,000 - 316,000 ċellula/ċm<sup>2</sup>), inkluż medja ta' 3.5% (0.4 sa 16%) ċelluli staminali limbali, u ċelluli derivati minn ċelluli staminali li jimplifikaw temporanjament u differenzjati b'mod terminali, imwaħħla fuq saff fibrin ta' sapport ta' dijametru ta' 2.2 ċm u miżmuma fis-sustanza tat-trasport.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sustanza tat-trasport (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplimentat b'L-glutamine).  
Appoġġ ta' fibrin.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Ekwivalenti għal tessut ħaj.

Kull kontenitur fih 3.8 ċm<sup>2</sup> ta' epitelju awtologu tal-kornea umana imwaħħal ma' appoġġ ta' fibrin u mgħaddas f' sustanza tat-trasport.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-impjant.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Materjal bijoloġiku potenzjalment infettat.

Immaniġġja b'attenzjoni, evita' li jiġi mhawwad, li jinqaleb ta' taħt fuq u kwalunkwe stress mekkaniku ieħor.

Għal użu awtologu biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS: Jum / Xahar / Sena

Fil-hin: Siegħa / Minuta (CET)

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura bejn 15°C – 25°C

Żomm il-kontenitur primarju tal-azzar magħluq sewwa sabiex tilqa' minn kontaminazzjoni mill-batterja, moffa u virusis.

Tagħmlux fil-friża

Tisterilizzax

Tirradjax (eżempju raġġi X)

Kull lott huwa konsenjat f'kaxxa insulata termikament b'temperatura ikkontrollata għat-trapjant tal-organu.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha materjal bijoloġiku potenzjalment infettat. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100 41125 Modena, L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/987/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<Mhux applikabbli.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

<Mhux applikabbli.>

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **BORŻA TAL-PLASTIK (TERZJARJA)**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Holoclar ekwivalent għal 79,000 - 316,000 ċellula/ċm<sup>2</sup> ta' tessut ħaj.

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Dan il-prodott fih ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

Holoclar jikkonsisti minn folja tonda trasparenti ta' 300,000 sa 1,200,000 ċellula awtologa u vijabbli tal-epitelju tal-kornea umana (79,000 - 316,000 ċellula/ċm<sup>2</sup>), inkluż medja ta' 3.5% (0.4 sa 16%) ċelluli staminali limbali, u ċelluli derivati minn ċelluli staminali li jimplifikaw temporanjament u differenzjati b'mod terminali, imwaħħla fuq saff fibrin ta' sapport ta' dijametru ta' 2.2 ċm u miżmuma fis-sustanza tat-trasport.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sustanza tat-trasport (*Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplimentat b'L-glutamine)  
Appoġġ ta' fibrin.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Ekwivalenti għal tessut ħaj.

Kull kontenitur fih 3.8 ċm<sup>2</sup> ta' epitelju awtologu tal-kornea umana imwaħħal ma' appoġġ ta' fibrin u mgħaddas f' sustanza tat-trasport.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-impjant.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Materjal bijoloġiku potenzjalment infettat.

Immaniġġja b'attenzjoni, evita' li jiġi mhawwad, li jinqaleb ta' taħt fuq u kwalunkwe stress mekkaniku ieħor.

Għal użu awtologu biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS: Jum / Xahar / Sena  
Fil-hin: Siegħa / Minuta (CET)

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura bejn 15 °C – 25 °C  
Żomm il-kontenitur primarju tal-azzar magħluq sewwa sabiex tilqa' minn kontaminazzjoni mill-batterja, moffa u virusis.  
Tagħmlux fil-friża  
Tisterilizzax  
Tirradjax (eż. raġġi X)  
Kull lott huwa konsenjat f'kaxxa insulata termikament b'temperatura ikkontrollata għat-trapjant tal-organu.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha materjal bijoloġiku potenzjalment infettat. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100 41125 Modena, L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/14/987/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

Lott  
Isem u Kunjom il-Pazjent:  
Data tat-Twelid tal-Pazjent:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

<Mhux applikabbli.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

<Mhux applikabbli.>

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**KONTENITUR B'GHATU BIL-KAMIN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Holoclar

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

DATA:

SIEGHA: (Żona ta' hin)

**4. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

LOTT N. :

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

M.A.H: Holostem s.r.l.



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Holoclar ekwivalenti għal 79,000 - 316,000 ċellula/ $\text{cm}^2$ ta' tessut haj.

Ċelluli awtologi tal-epitelju tal-kornea umana mkabbra *ex vivo* li fihom ċelluli staminali.

▼ Din il-mediċina hi sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lill-kirurgu tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lill-kirurgu tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

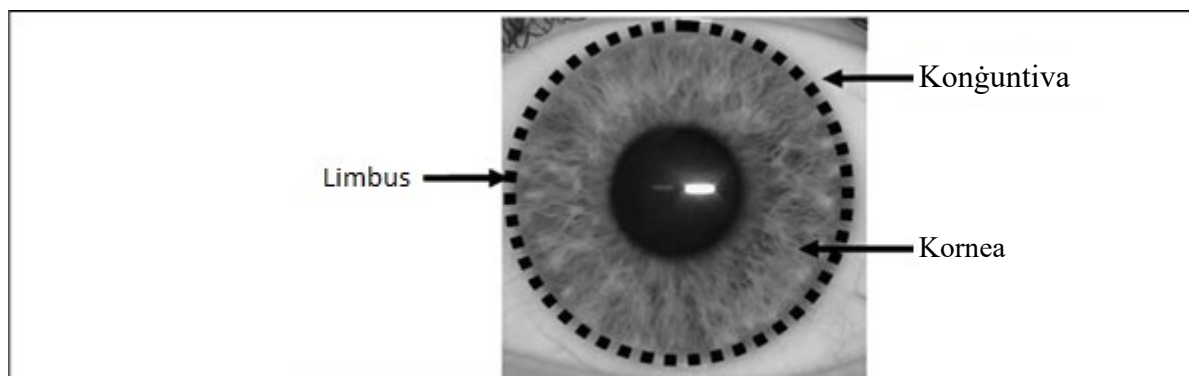
1. X'inhom Holoclar u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Holoclar
3. Kif jingħata Holoclar
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Holoclar
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhom Holoclar u għal xiex jintuża

Holoclar huwa mediċina użata għas-sostituzzjoni ta' ċelluli tal-kornea (is-saff ċar li jgħatti l-ħabba kkulurita fil-parti ta' quddiem tal-għajjn) bil-ħsara inkluż ċelluli limbali li normalment jgħinu biex iżommu għajnejk f'saħħithom.

Holoclar jikkonsisti minn saff ta' ċelluli tiegħek stess li tkabbru (tkatru *ex vivo*) minn kampjun ta' ċelluli limbali meħuda mill-għajjn tiegħek waqt proċedura kirurġika żgħira msejja bijopsija. Kull preparazzjoni ta' Holoclar hija magħmula individwalment u hija għall-kura ta' darba biss, għalkemm il-kura tista' tiġi ripetuta. Iċ-ċelluli wżati biex jagħmlu Holoclar huma magħrufa bħala ċelluli limbali awtologi:

- **Awtologi** jfisser li huma ċelluli tiegħek stess.
- Il-**limbus** huwa parti mill-għajjn. Huwa x-xifer li jiċċirkonda ċ-ċentru kkulurit (ħabba) ta' għajnek. L-istampa turi fejn huwa il-limbus f'għajnek.
- Il-limbus fih **ċelluli limbali** li normalment jgħinu biex iżommu għajnejk f'saħħithom u xi wħud minn dawn huma **ċelluli staminali** li jistgħu jagħmlu ċelluli ġodda. Dawn iċ-ċelluli ġodda jistgħu jissostitwixxu iċ-ċelluli li għandhom il-ħsara f'għajnek.



Holoclar jiġi impjantat biex isewwi s-superfiċje bil-ħsara tal-ġhajn fl-adulti. Meta l-ġhajn ikollha ħafna ħsara kkawżata minn ħruq fiżiku jew kimiku, jista' jkun hemm ħafna ċikatriċi u l-limbus jista' jkollu l-ħsara. Ħsara lill-limbus twaqqaf il-fejqaq normali, u dan ifisser li l-ħsara f'ġhajnek qatt ma tfieq sew.

Billi tiegħu xi ċelluli limbali f'saħħithom, saff ġdid ta' tessut f'saħħtu jtkabbar fil-laboratorju fuq saff ta' appoġġ ta' fibrin, li huwa qafas ta' proteini. Imbagħad dan is-saff ta' tessut jiġi impjantat minn kirurgu fil-kornea bil-ħsara biex jgħin lill-ġhajnek tfieq b'mod normali.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Holoclar**

### **M'għandekx tingħata Holoclar:**

- jekk inti allergiku għal xi sustanza ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6) jew għal serum tal-bovini u ċelluli tal-ġrieden.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lill-kirurgu tiegħek qabel tingħata Holoclar.

Holoclar huwa ppreparat individwalment miċ-ċelluli tiegħek stess biex jaqbel miegħek, u m'għandux jintuża għall-ebda persuna oħra hlief għalik.

Jekk għandek infezzjoni akuta fl-ġhajn jew għajnejk minfuħa u ħomor (infjammati), il-kura tiegħek għandha tiġi ttardjata sakemm tirkupra.

Meta jsir Holoclar, jintużaw żewġ ingredjenti mill-annimali. Wieħed huwa serum tal-feti tal-bovini li ġej mill-baqar u jintuża biex jgħin ikabbar iċ-ċelluli tiegħek. L-ingredjent l-iehor huwa tip speċjali ta' ċellula inattivata tal-ġurdien li tintuża biex jtkabbru iċ-ċelluli limbali tiegħek. Jekk inti allergiku għal xi wieħed minn dawn l-ingredjenti, mhux se tkun tista' tingħata din il-medicina (ara fuq taħt 'M'għandekx tingħata Holoclar').

Jekk ikollok xi waħda minn dawn il-problemi b'għajnejk, dawn għandhom jiġu kkurati qabel ma tintuża din il-medicina:

- Kpiepel tal-ġhajnejn mhux l-istess
- Ċikatriċi tal-konguntiva (is-saff protettiv fuq l-abjad ta' għajnejk) bi ħsara fejn tehel mal-parti ta' ġewwa tal-kpiepel tal-ġhajn (tqassir tal-fornix)
- Għajnejk ma tkunx tista' thoss uġiġħ (anestesija tal-kornea jew tal-konguntiva jew ipoesteżija)
- Tkabbir tal-konguntiva fuq il-kornea (pterygium)
- Għajn tinħass xotta ħafna.

### **Kazijiet oħra meta ma jkunx jista' jintuża Holoclar**

Anke jekk il-kirurgu diġà ħa kampjun żgħir ta' ċelluli limbali (bijopsija) meħtieġ biex tiġi manifatturata l-medicina, huwa possibbli li ma tkunx tista' tiġi kkurat b'Holoclar. Iseħħ dan jekk il-bijopsija ma tkunx tajba biżżejjed biex tagħmel Holoclar, iċ-ċelluli ma jkunux jistgħu jiġu mkabbra fil-laboratorju jew iċ-ċelluli mkabbra ma jissodisfawx il-ħtiġijiet kollha ta' kwalità. Il-kirurgu tiegħek se jinfurmak dwar dan.

### **Tfal u adolexxenti**

S'issa ġew ikkurati biss numru żgħir ħafna ta' tfal, għalhekk hemm *data* limitata dwar jekk it-trattament huwiex sigur għall-użu fit-tfal jew kemm jista' jkun effettiv.

### **Problemi fil-kliewi u l-fwied**

Jekk jogħġbok tkellem mal-kirurgu tiegħek qabel il-bidu tal-kura jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi.

### **Mediċini oħra u Holoclar**

Xi qtar għall-għajnejn fihom preservattiv imsejjaħ ‘benzalkonium chloride’. Dan l-ingredjent ser jagħmel ħsara liċ-ċelluli li minnhom huwa magħmul Holoclar. Tużax qtar għall-għajnejn li fihom benzalkonium chloride u/jew preservattivi oħra. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew jekk qed tredda’, kura b’din il-mediċina għandha tiġi ttardjata.

### **Sewqan u thaddim ta’ magni**

Holoclar jinghata permezz ta’ kirurgija f’għajnek u dan se jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Għalhekk, m’għandekx issuq jew thaddem magni wara li Holoclar jitpoġġa f’għajnek qabel ma l-kirurgu tiegħek jgħidlek li huwa sikur biex tagħmel dan. Segwi l-parir tagħhom b’attenzjoni.

## **3. Kif jinghata Holoclar**

Holoclar jista’ jiġi preskritt u jinghata biss minn kirurgu tal-għajnejn fi sptar. Kura b’Holoclar hija proċedura ta’ żewġ fażijiet.

### **Vista 1: Tehid tal-bijopsija**

Fl-ewwel vista, il-kirurgu se jieħu bijopsija, li tfisser tneħħija ta’ ammont żgħir ħafna ta’ tessut li jkun fih ċelluli limbali (minn għajnek). Qabel il-bijopsija il-kirurgu se jagħtik qtar għall-għajnejn biex iraqquadlek għajnek u kirurgikament jieħu l-bijopsija. Din il-bijopsija mbagħad tintuża biex isir Holoclar. Wara li tittiehed il-bijopsija, il-kirurgu tiegħek se jippreskrivi kors ta’ antibijotiċi għalik biex jitnaqqas iċ-ċans ta’ infezzjoni.

Biex jiġi magħmul Holoclar jieħu diversi ġimgħat.

### **Vista 2: Tqegħid tal-impjant Holoclar**

Fit-tieni vista l-kirurgu se:

- Jraqquadlek għajnek
- Ineħħi s-superfiċje li għandha ċikatriċi tal-kornea
- Jibdilha ma’ Holoclar

Fil-jum tal-kirurgija, il-kirurgu se jraqquadlek għajnek u mbagħad se jwajjal it-tarf tal-kornea l-għdida tiegħek bil-punti biex jiżgura li Holoclar jibqa’ fil-post. Il-kappell t’għajnek se jiġi magħluq bi stikk għal tlett ijiem u għajnek se tkun infaxxata għal 10 sa 15-il ġurnata wara t-tqegħid tal-impjant.

Wara l-kirurgija, se tiġi preskritt kors ta’ mediċini biex jiġi żgurat fejqan komplut: antibijotiċi biex inaqqsu iċ-ċans ta’ infezzjoni u steroidi biex inaqqsu in-nefha u l-irritazzjoni. Huwa importanti **ħafna** li tieħu l-mediċini kollha preskritti mill-kirurgu tiegħek, inkella Holoclar jista’ ma jaħdimx.

Għal aktar informazzjoni dwar dawn il-mediċini jekk jogħġbok aqra l-fuljett ta’ taġħrif tal-mediċini individwali li tingħata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-kura b’Holoclar staqsi lill-kirurgu tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulhadd.

Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji jaffettwaw l-għajn, u wħud minnhom huma kkawżati mill-kirurgija jew mit-trattament farmakoloġiku assoċjat. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief u jgħaddu fil-ġimgħat wara l-kirurgija.

L-aktar effetti sekondarji serji huma problema fil-kornea (thaffir) u perforazzjoni tal-kornea, ikkawżati minn falliment tat-trattament, li jistgħu jseħhu fi żmien 3 xhur mill-impjantazzjoni ta' Holoclar. F'każ bhal dan, jekk jogħġbok ikkuntattja lill-kirurgu tiegħek.

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Fsada madwar is-sit tal-operazzjoni fejn iddaħhal Holoclar
- Problemi bil-kornea (thaffir)
- Żieda fil-pessjoni fl-ghajn (glawkoma)
- Uġiġh fl-ghajn
- Infjammazzjoni tal-kornea
- Infjammazzjoni tal-kpiepel tal-ghajnejn (blefarite)
- Kumplikazzjonijiet fl-ghajn minhabba l-operazzjoni

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- Disturbi fl-ghajnejn - kappell tal-ghajn iwahhal, ghajnejn ħomor, nefha u infjammazzjoni fl-ghajn, perforazzjoni, traqqiq u opaċità tal-kornea, irritazzjoni fl-ghajn, li jinqaleb il-kappell tal-ghajn, li x-xagħar tal-ghajnejn jikber 'il ġewwa, twessigh tal-ħabba tal-ghajn u dmugħ
- Sensittività għad-dawl
- Tkabbir żejjed madwar l-impjant (metaplasja)
- Sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ghajn
- Infezzjoni tal-kornea
- Konguntivite
- Punti jinqatgħu
- Ħass ħażin
- Uġiġh ta' ras
- Dardir
- Rimettar
- Fsada mill-ġilda tal-kappell tal-ghajn
- Dermatite allergika

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lill-kirurgu tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif jinħażen Holoclar**

It-tagħrif li jmiss huwa intenzjonat għat-tobba biss.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C jew inqas minn 15 °C.

Tagħmlux fil-frigġ jew friża.

Żomm Holoclar fil-kontenitur tal-azzar fil-borża tal-plastik sal-kirurgija. Dan biex jiġi protett minn kontaminazzjoni mill-batterja.

Holoclar m'għandux jiġi irradjat jew sterilizzat.

Peress li din il-medicina se jintuża matul il-kirurgija tiegħek, il-ħaddiema tal-isptar huma responsabbli għall-ħażna korretta tal-medicina qabel u matul l-użu tagħha, kif ukoll għal rimi korrett tagħha.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Holoclar

- Is-sustanza attiva tikkonsisti minn 300,000 - 1,200,000 ċellula ħajja tal-ġhajn tiegħek, li medja ta' 3.5% minnhom huma ċelluli staminali. Kull ċentimetru kwadru ta' Holoclar fih 79,000 - 316,000 ċellula.
- Hemm żewġ eċċipjenti: wieħed huwa fibrin - saff ċar ta' appoġġ użat biex iżomm Holoclar intatt, l-iehor huwa likwidu li fih aċidi amminiċi, vitamini, melħ u karboidrati biex jaħżen iċ-ċelluli fil-kunjett imsejjaħ *Dulbecco's Modified Eagles Medium* supplementat b'L-glutamine.

### Kif jidher Holoclar u l-kontenut tal-pakkett

Holoclar huwa saff ta' ċelluli maħsub biex jiġi impjantat f'ġhajnek. Iċ-ċelluli jinżammu ħajjin f'kontenitur sterili żgħir. Il-medicina titqiegħed f'diversi saffi ta' ippakkjar li jipproteġu l-medicina minn batterja u jiżguraw li Holoclar jinżamm f'temperatura stabbli għal 36 siegħa, jekk jiġi maħzun f'temperatura tal-kamra (15-25°C).

Kull pakkett fih doża ta' kura individwali li hija kbira biżżejjed biex tgħatti l-kornea tiegħek.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

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

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'<{XX/SSSS}

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss

### Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel timmaniġġja l-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Holoclar għandu jiġi ttrasportat fil-facilità f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tal-epitelju tal-kornea tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Holoclar għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ġhajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

### Preparazzjoni qabel l-ġhoti

Holoclar huwa prodott mediċinali ta' terapija avvanzata lest biex jiġi impjantat fil-ġisem. Holoclar għandu jingħata minn kirurgu kkwalfikat u mħarreg kif jixraq.

## Għoti

### *Tqegħid tal-Impjant*

Holoclar huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Holoclar ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u n-numru tal-lott ma jaqblux mal-identità tal-pazjent.

Holoclar għandu jingħata taħt kondizzjonijiet aseptiċi flimkien ma' peritomija limbali, taħfir taħt il-konguntiva u qtugħ 'l barra tat-tessut fibrovaskulari tal-kornea bħala preparazzjoni tas-sit tad-difett. Wara, it-tessut ikkoltivat jitqiegħed taħt il-konguntiva mhaffra. L-impjant żejjed jiġi mirqum u t-tarf mgħotti bil-konguntiva bl-applikazzjoni ta' 2 punti jew 3 (suturi) ta' vicryl jew tal-harir 8/0 sabiex jiġi ffurmat sigill fiżiku tal-leżjoni u biex l-impjant jitwaħħal fis-sod. Il-kpiepel tal-għajn għandhom jinżammu magħluqa fuq l-impjant bi strixxa steri-strip.

Holoclar generalment jiġi impjantat taħt anestezija topika retrobulbari jew parabolbari. Jistgħu jiġu segwiti proċeduri oħra ta' anestezjologija fid-diskrezzjoni tal-kirurgu, minbarra l-użu tal-anestezija lokali lidocaine jew anestetiki li fihom l-adrenalina, li għandhom jiġu evitati.

L-użu fl-istess hin ta' Holoclar ma' qtar għall-għajnejn li fih benzalkonium chloride, u/jew preservattivi oħrajn mhuwiex rakkomandat.

Il-proċedura tal-għoti ta' Holoclar tinkludi l-użu ta' antibijotiċi u kortikosteroidi.

Wara t-tqegħid tal-impjant, għandu jingħata kors xieraq ta' trattament b'anti-infjammatorju topiku u sistemiku u b'antibijotiku profilattiku.

It-tqegħid tal-impjant għandu jiġi segwit minn skeda ta' monitoraġġ xierqa.

### Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Holoclar għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

### Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Holoclar (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.