

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm² náhrada živého tkaniva

2. KVANTITATÍVNE A KVALITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

2.1 Všeobecný opis

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Holoclar sa skladá z transparentnej kruhovej membrány s 300 000 až 1 200 000 životaschopnými autológnymi epitelovými bunkami ľudskej rohovky (79 000 – 316 000 buniek/cm²) vrátane priemerne 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálnych kmeňových buniek a prechodne amplifikujúcich a terminálne diferencovaných buniek odvodených od kmeňových buniek, ktoré sú fixované k podpornej fibrínovej vrstve s priemerom 2,2 cm a uchováva sa v transportnom médiu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Náhrada živého tkaniva.
Transparentná kruhová membrána.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou jednostrannou alebo obojstrannou deficienciou limbálnych kmeňových buniek (definovaná ako prítomnosť povrchovej neovaskularizácie rohovky v aspoň dvoch kvadrantoch rohovky zahŕňajúcu strednú časť rohovky a výrazne znížená ostrosť videnia) v dôsledku fyzikálnych alebo chemických popálenín oka. Na biopsiu sa vyžaduje minimálne 1 – 2 mm² nepoškodeného limbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Holoclar musí zaviesť iba riadne vyškolený a kvalifikovaný očný chirurg a jeho použitie je obmedzené len na nemocnice.

Dávkovanie

Tento liek je určený iba na autológne použitie.

Množstvo podávaných buniek závisí od veľkosti (plochy v cm²) povrchu rohovky.

Každý prípravok Holoclaru obsahuje individuálnu liečebnú dávku s dostatočným počtom buniek na pokrytie celého povrchu rohovky. Odporúčaná dávka Holoclaru je 79 000 – 316 000 buniek/cm², čo zodpovedá 1 cm² lieku/cm² defektu. Každý prípravok Holoclaru je určený na jednorazové použitie. Liečba sa môže opakovať, ak to vyšetrujúci lekár považuje za indikované.

Po podaní by mal nasledovať vhodný plán antibiotickej a protizápalovej liečby podľa odporúčania lekára (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Údaje o použití Holoclaru v populácii starších pacientov sú obmedzené. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie (pozri časti 4.8 a 5.1).

Poškodenie funkcie pečene a obličiek

Údaje o použití Holoclaru u pacientov s poškodenou funkciou pečene a obličiek nie sú dostupné.

Pediatrická populácia

Údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti Holoclaru u detí a dospelých vo veku od 0 do 18 rokov sú obmedzené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Na implantáciu.

Pred podaním sa musí overiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje s jedinečnými údajmi o pacientovi na obale Holoclaru a v sprievodnej dokumentácii.

Úplné technické podrobnosti o postupoch spojených s použitím Holoclaru sú uvedené vo vzdelávacej príručke.

Biopsia

Na výrobu Holoclaru je potrebná biopsia 1 – 2 mm² nepoškodeného tkaniva limbu. Biopsia sa vykonáva pri lokálnej anestézii. Najprv sa vykoná výplach povrchu oka s použitím vyváženého sterilného fyziologického roztoku na výplach oka. Potom sa spojovka oddelí od limbu, aby sa odhalilo miesto odberu vzorky z rohovky. Na odobratie biopsie sa vykoná incízia 2x2 mm. Bioptický materiál sa umiestni do dodanej sterilnej testovacej skúmavky obsahujúcej transportné médium. Bioptický materiál sa musí doručiť výrobcovi do 24 hodín od odberu.

Liečba po biopsii

Po biopsii sa musí podať vhodný režim profylaktickej antibiotickej liečby.

V niektorých prípadoch sa môže stať, že zdrojové limbálne kmeňové bunky pacienta neexpandujú alebo sa nesplnia kritériá na prepustenie šarže lieku v dôsledku nedostatočnej kvality biopsie, charakteristik pacienta alebo chyby vo výrobe. Môže sa teda stať, že Holoclar nebude možné dodať. Očný chirurg bude o tom počas procesu výroby informovaný čo najskôr, aby mohol zvoliť pre pacienta alternatívnu liečbu.

Implantácia

Holoclar je určený výhradne na použitie na autológnu regeneráciu limbálnych kmeňových buniek v súlade so schválenou terapeutickou indikáciou. Má sa podať za aseptických podmienok s použitím peritómie limbu, podpovrchového rezu spojovky a odstránenia fibrovaskulárneho tkaniva rohovky na prípravu lôžka defektu. Kultivované tkanivo sa následne vloží pod podpovrchovo incidovanú spojovku. Nadbytočná časť implantátu sa oreže a okraj sa pokryje spojovkou s použitím 2 alebo 3 stehov z vicrylu alebo hodvábu 8/0 tak, aby sa lézia mechanicky utesnila a aby sa upevnil implantát. Očné viečka sa udržiavajú zatvorené nad implantátom pomocou pásov Steri-Strip.

Holoclar sa vo všeobecnosti implantuje v lokálnej retrobulbárnej alebo parabolbárnej anestéze. Na základe rozhodnutia chirurga sa môžu použiť aj iné anesteziologické postupy, s výnimkou použitia lokálnej anestézie s lidokaínom alebo s anestetikami obsahujúcimi adrenalín.

Pooperačná liečba

Po implantácii sa musí podať vhodný režim lokálnej a systémovej protizápalovej a profylaktickej antibiotickej liečby.

Odporúča sa nasledujúci režim: odo dňa operácie počas 2 týždňov sa má podávať doxycyklín 100 mg tablety dvakrát denne (alebo amoxicilín 500 mg dvakrát denne) a prednizón perorálne v dennej dávke 0,5 mg/kg (do maximálnej dávky 25 mg) jedenkrát denne. Po 2 týždňoch sa má ukončiť podávanie systémových antibiotík a denná dávka prednizónu sa má znížiť na 0,25 mg/kg (maximálne 12,5 mg) jedenkrát denne počas 1 týždňa a následne na 0,125 mg/kg (maximálne 5,0 mg) jedenkrát denne počas nasledujúceho týždňa. Potom sa má táto liečba ukončiť.

Dva týždne po operácii sa má začať lokálna kortikosteroidová liečba pomocou očnej instilácie obsahujúcej 0,1 % dexametazónu bez konzervačných látok, pričom sa má podávať 1 kvapka trikrát denne počas 2 týždňov, potom sa má dávka znížiť na 1 kvapku dvakrát denne počas 1 týždňa a 1 kvapku jedenkrát denne počas ďalšieho týždňa. Ak zápal oka pretrváva, môže sa pokračovať v podávaní lokálnych kortikosteroidov.

Po implantácii musí nasledovať vhodný režim monitorovania.

Podrobné pokyny na prípravu, opatrenia, ktoré je potrebné vykonať v prípade náhodnej expozície a likvidácie Holoclaru, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na hovädzie sérum a myšie bunky 3T3-J2.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia byť aplikované požiadavky na sledovateľnosť liekov na pokročilú bunkovú liečbu. Aby sa zabezpečila sledovateľnosť, názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta sa majú uchovávať po dobu 30 rokov po uplynutí dátumu expirácie lieku.

Autológne použitie

Holoclar je určený výhradne na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Holoclar sa nesmie podať, ak informácie na obale lieku a číslo šarže nezodpovedajú totožnosti pacienta.

Hypersenzitívne reakcie

Holoclar obsahuje smrteľne ožiarené myšie fibroblastové bunky 3T3 a môže obsahovať stopy fetálneho hovädzieho séra. Pacienti so známou precitlivenosťou na myši alebo fetálne hovädzie sérum sa nesmú liečiť (pozri časť 4.3).

Prenos infekčného agens

Holoclar môže obsahovať potenciálne infekčný biologický materiál. Hoci sa Holoclar testuje na sterilitu a mykoplazmy, existuje riziko prenosu infekčných agens. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú Holoclar, preto musia u pacientov po liečbe sledovať prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby začať adekvátnu liečbu.

Opatrenia pri používaní

Je potrebné vykonať dôkladné vyšetrenie pacienta s prihliadnutím nielen na klinický stav pacienta, ale aj na biologické a patofyziologické zmeny v prostredí lôžka rany, aby sa stanovilo vhodné načasovanie akéhokoľvek výkonu a umožnilo správne prihojenie a rast kmeňových buniek živého tkaniva, ktoré podporuje Holoclar. Súbežné chirurgické zákroky treba vylúčiť a majú byť predchádzajú implantácii Holoclaru alebo sa majú odložiť.

Potenciálne komplikujúce faktory sú súčasná malpozícia očných viečok, zjazvenie spojoviek so skrátením prechodnej riasy, anestézia rohovky a/alebo spojovky alebo závažná hypestézia, pterýgium a závažný syndróm suchého oka. Súčasné problémy s očami sa majú odstrániť pred implantáciou Holoclaru.

V akejkkoľvek fáze liečby Holoclarom sa treba vyhnúť použitiu lokálneho lidokaínu alebo anestetík obsahujúcich adrenalín.

U pacientov s akútnym zápalom alebo infekciou oka sa má zákrok odložiť až do zdokumentovaného vyličenia, pretože zápal môže ohroziť úspešnosť liečby.

Súbežné použitie Holoclaru s očnými kvapkami obsahujúcimi benzalkónium-chlorid a/alebo iné konzervačné látky sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Postup podania Holoclaru zahŕňa použitie antibiotík a kortikosteroidov (pozri časť 4.2). Príslušné informácie o bezpečnosti si má lekár prečítať v súhrnoch charakteristických vlastností týchto liekov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Treba sa vyhnúť súbežnému použitiu lokálneho lidokaínu alebo anestetík obsahujúcich adrenalín, pretože znižujú účinnosť tvorby kolónií.

Nesmie sa používať očná instilácia obsahujúca benzalkónium-chlorid a/alebo iné konzervačné látky. Benzalkónium-chlorid (ako aj iné kvartérne amóniové zlúčeniny) je cytotoxický a očná instilácia s obsahom tejto konzervačnej látky môže poškodiť epitel rohovky, najmä proliferatívnu bazálnu vrstvu, obnaženú počas implantácie. Nesmú sa používať ani iné cytotoxické látky.

Neboli hlásené žiadne interakcie medzi Holoclarom a liečbou po biopsii/pooperačnou liečbou odporúčanou v časti 4.2.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Holoclaru u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nie sú k dispozícii z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie a vzhľadom na požiadavku na pooperačnú farmakologickú liečbu je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Holoclaru počas gravidity.

Dojčenie

Ako preventívne opatrenie sa Holoclar neodporúča implantovať počas laktácie.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch Holoclaru na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Holoclar má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje vzhľadom na chirurgickú povahu základného postupu implantácie. Po liečbe Holoclarom sa preto s vedením vozidla a obsluhy strojov sa musí počkať a pacienti sa majú riadiť pokynmi svojho ošetrojúceho lekára.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce účinky sú perforácia rohovky a ulcerózna keratitída, ku ktorým môže dôjsť do 3 mesiacov po implantácii Holoclaru, a ktoré súvisia so slabým prihojením kmeňových buniek rohovky, a vazovagálna synkopa vyskytujúca sa v prvý deň po operácii v dôsledku bolesti oka. Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú poruchy oka. Najčastejšie sa vyskytujúcimi reakciami spojenými s chirurgickým zákrokom boli bolesť oka (4,0 %), defekt epitelu rohovky (3,4 %) a krvácanie do spojovky (2,2 %). Krvácanie do spojovky sa väčšinou objavuje počas prvého dňa po operácii, vo väčšine prípadov máva miernu intenzitu a vymizne v priebehu niekoľkých dní bez liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s implantovaným Holoclarom v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.

Nasledujúce kategórie sa používajú na zoradenie nežiaducich reakcií podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia rohovky, konjunktivitída	Menej časté
Poruchy nervového systému	Vazovagálna synkopa, bolesť hlavy	Menej časté
Poruchy oka	Krvácanie do spojovky, krvácanie do oka, defekt epitelu rohovky, abrázia/erózia rohovky, glaukóm/zvýšený tlak vo vnútri oka, keratitída/ulcerózna keratitída, blefaritída, bolesť oka	Časté
	Prilnutie spojovky, granulóm spojovky, spojkovú hyperémia, edém rohovky, perforácia rohovky, stenčenie rohovky, zákal rohovky, hypertrofia rohovky, zápal oka, hyféma, podráždenie oka, fotofóbia, entropium, trichiáza, mydriáza, zvýšená lakrimácia	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Podkožné krvácanie, alergická dermatitída	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Metaplázia implantátu, extravazácia v mieste implantátu, pocit cudzieho telesa	Menej časté

	Komplikácie pri operácii oka	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Zlyhanie štepu, pretrhnutie stehov, pretrvávajúci defekt epitelu rohovky, vracanie po zákroku	Menej časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Najčastejšími jednotlivými nežiaducimi reakciami nesúvisiacimi s chirurgickým zákrokom boli bolesť oka (4,0 %) a defekt epitelu rohovky (3,4 %). Glaukóm (1,9 %) bol najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá sa považovala za súvisiacu s liečbou kortikosteroidmi (pozri časti 4.2 a 4.4). Hlásenia glaukómu zahŕňali nežiaduce reakcie týkajúce sa vnútroočného tlaku.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti Holoclaru u detí vo veku do 5 rokov a len obmedzené informácie u pacientov vo veku 6 – 17 rokov. U pediatrických pacientov zahrnutých do štúdií HLSTM01 (vek 13, 14 a 16 rokov), HLSTM02 (vek 8 a 14 rokov) a HOLOCORE (vek 6 až 13 rokov) sa profil nežiaducich reakcií nelíšil od dospelšej populácie.

Starší pacienti

K dispozícii sú len obmedzené informácie o starších pacientoch (n = 16, vek > 65 rokov) a veľmi starých pacientoch (n = 4, vek 75 – 84 rokov).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, ostatné oftalmologiká, ATC kód: S01XA19

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanizmom účinku Holoclaru je nahradenie epitelu rohovky a stratených limbálnych kmeňových buniek u pacientov, u ktorých bol limbus zničený v dôsledku popálenín oka. Počas procesu reparácie rohovky majú podané kmeňové bunky čiastočným množením, diferenciáciou a migráciou regenerovať epitel rohovky ako aj zachovať rezervoár kmeňových buniek, z ktorého sa môže kontinuálne regenerovať epitel rohovky.

Nevykonali sa konvenčné farmakodynamické štúdie s Holoclarom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku sa hodnotila v troch retrospektívnych, prípadových, nerandomizovaných, nekontrolovaných štúdiách (HLSTM01, HLSTM02 a HLSTM04), v ktorých sa zozbierali všetky klinické informácie od všetkých liečených pacientov s dostupnou zdrojovou dokumentáciou pri sledovaní po dobu až 10 rokov. Účinnosť a bezpečnosť Holoclaru sa hodnotila aj v prospektívnej intervenčnej, medzinárodnej, multicentrickej, otvorenej, nekontrolovanej štúdii (HLSTM03 alebo HOLOCORE), ktorá zahŕňala celkovo 80 pacientov a jej dlhodobom sledovaní (HOLOCORE FOLLOW-UP alebo HOLOCORE-FU).

Pivotná HLSTM01 štúdia bola multicentrická, prípadová, nekontrolovaná, nerandomizovaná, retrospektívna klinická štúdia realizovaná s cieľom posúdiť potenciálnu účinnosť a bezpečnosť Holoclaru v skupine 106 pacientov oboch pohlaví so stredne závažným až závažným deficitom limbálnych kmeňových buniek (LSCD) v dôsledku popálenín oka. Stredne závažná až závažná LSCD bola definovaná ako invázia povrchových novo vytvorených ciev aspoň v dvoch kvadrantoch na povrchu rohovky.

Do primárnej analýzy účinnosti bolo zahrnutých celkom 104 pacientov vo veku 13 až 79 rokov (priemer 46,8 roka). V čase podania implantátu bolo priemerné trvanie stavu od úrazu 18 rokov (medián 10 rokov), pričom 99 % pacientov malo zákal rohovky a 90 % z nich malo vážne poškodené videnie (1/10 podľa Snellenovej tabuľky). Úspech zákroku sa hodnotil na základe prítomnosti stabilného epitelu rohovky (t. j. neprítomnosti defektov epitelu) bez výraznej recidívy neovaskularizácie (nie viac ako jeden kvadrant bez zahrnutia strednej časti rohovky) po 12 mesiacoch od zákroku. Bolo hlásených celkom 75 (72,1 %) prípadov liečby s úspešným výsledkom. Tieto výsledky sa potvrdili analýzou citlivosti, v ktorej povrchovú neovaskularizáciu hodnotil nezávislý posudzovateľ podľa zaslepených fotografií očí pacientov urobených pred implantáciou Holoclaru a po nej.

V rámci sekundárneho hodnotenia účinnosti sa vyhodnocovali aj ďalšie klinicky významné parametre.

Výrazne sa znížil podiel pacientov s príznakmi (bolesť, pálenie alebo fotofóbia) medzi obdobím pred operáciou (40 pacientov s aspoň jedným príznakom, 38,5 %) a jedným rokom po zákroku (12 pacientov, 11,5 %).

U päťdesiatjeden pacientov (49,0 %) došlo k zlepšeniu ostrosti videnia najmenej o jeden celý riadok v Snellenovej tabuľke (alebo o jednu kategóriu v prípade ťažko postihnutých pacientov). Podiel prípadov zlepšenia ostrosti videnia bol vyšší u pacientov bez jazvy v stróme rohovky (15/18 pacientov, 83,3 %) ako u pacientov so zjazvením (36/81 pacientov, 44,4 %). Keď sa kategorické hodnoty ostrosti videnia previedli do logaritmu minimálneho uhla rozlíšenia (LogMAR), v 47 % prípadov (40 z 85 pacientov s nechýbajúcimi hodnotami) došlo k zlepšeniu o 3 ekvivalenty Snellenovho riadku alebo väčšiemu.

Päťdesiatšesť pacientov podstúpilo po použití lieku keratoplastiku s úspešnosťou 42,1 % (N = 24) po jednom roku od transplantácie rohovky (t. j. so stabilným epitelom rohovky bez výraznej recidívy neovaskularizácie).

Pivotná štúdia HOLOCORE bola medzinárodná, multicentrická, prospektívna, otvorená, nekontrolovaná, intervenčná klinická štúdia na posúdenie účinnosti a bezpečnosti Holoclaru na obnovu epitelu rohovky u pacientov so stredne závažnou až závažnou LSCD v dôsledku popálenín oka. Štúdia zahŕňala celkovo 76 dospelých a 4 pediatrických pacientov oboch pohlaví. Pediatrickí pacienti boli zaradení do hodnotenia bezpečnosti.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo percento pacientov s úspešnou transplantáciou po 12 mesiacoch od prvej liečby. Úspešnosť transplantácie hodnotili nezávislí posudzovatelia na základe 2D snímky ako úspešnú u 41 % dospelých pacientov s hodnotiteľnými výsledkami jeden rok po prvej liečbe a v rovnakom období sa u 57,8 % pacientov dosiahlo zníženie stupňa povrchovej neovaskularizácie rohovky.

Podiel pacientov, u ktorých došlo k úspešnej transplantácii, ako aj k ďalším zlepšeniam podľa hodnotenia skúšajúcich pracoviska na základe priameho inštrumentálneho a klinického hodnotenia pacientov, bol vyšší ako podiel od nezávislých posudzovateľov zo snímok; konkrétne, skúšajúci pracoviska posúdili celkový výsledok liečby ako úspešný u 77,0 % pacientov a 82 % pacientov nemalo žiadne defekty epitelu.

Okrem toho, úspešnosť transplantácie posudzovaná nezávislými posudzovateľmi bola vyššia pri hodnotení podľa usmernení „Global Consensus paper“ u 50,9 % pacientov s priaznivým výsledkom. Podobne bolo aj zlepšenie stupňa LSCD podľa usmernení Global Consensus paper vyššie (60,9 %) ako miera hodnotená metódou kvadrantov (u 57,8 % pacientov došlo k zníženiu stupňa povrchovej neovaskularizácie rohovky podľa nezávislých posudzovateľov).

Pri poslednej kontrole nemalo 82 % pacientov, ktorí sa zúčastnili kontroly, žiadne defekty epitelu, 49,2 % malo normálnu limbálnu hyperémiu a 44,3 % malo normálnu citlivosť rohovky. Dlhodobé príznaky LSCD sa zlepšili, 75,4 % pacientov nemalo žiadne pálenie a 78,7 % pacientov už nehlásilo žiadnu bolesť. Celkové videnie malo štatisticky významné ($p < 0,001$) zlepšenie v najlepšie korigovanej zrakovkej ostrosti (BCVA) vo všetkých časových bodoch, zatiaľ čo celkový zdravotný stav sa úplne zachoval.

Pacienti s úspešným prihodením Holoclaru na konci štúdie HOLOCORE (výsledok po jednom roku po implantácii Holoclaru) boli zaradení do štúdie HOLOCORE-FU, ktorej cieľom bolo stanoviť dlhodobú bezpečnosť a znášateľnosť implantácie Holoclaru a potvrdiť prínos až do šiestich rokov od liečby.

Účinnosť sa zachovala počas celého obdobia sledovania, pričom minimálna úspešnosť bola 60,0 % po jednom roku od transplantácie (1. deň štúdie HOLOCORE-FU) a maximálna úspešnosť 100 % bola po šiestich rokoch od transplantácie (1800. deň štúdie HOLOCORE-FU). Pri dlhodobom hodnotení bezpečnosti a znášateľnosti sa nežiaduce účinky zhromaždili pre hlavnú a následnú štúdiu, aby sa zabezpečila aj identifikácia potenciálneho bezpečnostného modelu počas rozšíreného sledovania. V následnej štúdii sa nevyskytla žiadna nová závažná nežiaduca udalosť; bol hlásený 1 prípad zákalu rohovky v súvislosti s Holoclarom.

Okrem toho, dva roky po implantácii Holoclaru sa u pacientov, ktorí podstúpili keratoplastiku, preukázala úspešná transplantácia rohovky: 85,7 % ($n/N = 12/14$ pri hodnotení na základe metódy kvadrantov a 93,3 % úspešnosť ($n/N = 14/15$), keď bola úspešnosť založená na celkovom klinickom posúdení skúšajúceho.

Výsledky štúdie tiež dokazujú synergiu medzi ACLSCT s Holoclarom a keratoplastikou pri liečbe LSCD.

Starší pacienti

Do štúdie HLSTM01 bolo zahrnutých celkom sedem pacientov (6,7 % študovanej populácie) vo veku 65 rokov alebo starších na začiatku štúdie, sedem pacientov (24,1 %) bolo pôvodne zahrnutých do štúdie HLSTM02 a 6 pacientov (8,2 %) bolo zahrnutých do štúdie HOLOCORE. Hoci sú údaje z týchto štúdií obmedzené, pokiaľ ide o počet pacientov, preukázali mieru úspešnosti a účinnosti podobnú tej, ktorá sa pozorovala u celkovej populácie liečených pacientov.

Dlhodobé údaje získané v štúdii HOLOCORE-FU potvrdili bezpečnosť Holoclaru, keďže sa nevyskytli žiadne súvisiace nežiaduce udalosti, pričom miera účinnosti sa zachovala. Dvaja zo 4 pacientov sledovaných v dlhodobej štúdii mali úspešný výsledok: 1 pacient si udržal úspešný výsledok ako v štúdii HOLOCORE a 1 pacient mal úspešný výsledok po keratoplastike. Spomedzi ďalších dvoch pacientov s neúspešným výsledkom na základe merania CNV v kvadrantoch bol jeden vyhodnotený ako úspešný podľa klinického hodnotenia skúšajúceho, čo predstavuje konečnú úspešnosť 75 % podľa celkového hodnotenia skúšajúceho.

Pediatrická populácia

Do štúdií HLSTM01 a HLSTM02 bolo zaradených celkovo päť pacientov vo veku 8-17 rokov. Profil nežiaducich reakcií u týchto pediatrických pacientov sa nelíšil od profilu dospelých pacientov.

Do štúdie HOLOCORE boli zaradení 4 pacienti vo veku od 6 do 13 rokov (2 chlapci a 2 dievčatá). Týchto niekoľko pacientov nebolo zahrnutých do analýzy účinnosti, ale všetky parametre vykazovali účinnosť, podobnú celkovej účinnosti pozorovanej u liečených pacientov. V skupine pediatrickej populácie sa celkovo vyskytlo 12 nežiaducich udalostí, z ktorých sa žiadna nepovažovala za závažnú, 2 sa posúdili ako pravdepodobne súvisiace s chirurgickým zákrokom spojeným s transplantáciou Holoclaru, ale žiadna s Holoclarom.

Dlhodobé údaje získané v štúdiu HOLOCORE-FU na 2 pediatrických pacientoch (6 a 13 rokov) zahrnutých do štúdie, potvrdili bezpečnosť Holoclaru, keďže sa nevyskytli žiadne súvisiace nežiaduce udalosti. Výsledok účinnosti bol u týchto pacientov neúspešný, čo potvrdilo pre nich negatívny výsledok v HOLOCORE pri 1-ročnom sledovaní. O ďalších dvoch pediatrických pacientoch liečených v štúdiu HOLOCORE s úspešným výsledkom po 1 roku, ktorí neboli zaradení do následnej štúdie, neboli poskytnuté žiadne dlhodobé informácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Liek sa implantuje lokálne.

Charakteristika a určené klinické použitie Holoclaru sú také, že konvenčné farmakokinetické štúdie o absorpcii, biotransformácii a eliminácii sa nevykonávajú. V imunohistochemickej analýze rohovky odobratej pri keratoplastike pacientov po liečbe Holoclarom sa preukázalo, že transplantované kmeňové bunky vytvorili normálnu vrstvu stratifikovaného epitelu rohovky, ktorý nemigruje do spojovky ani smerom nadol a nevstupuje do bazálnych štruktúr oka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o bezpečnosti boli obmedzené na testovanie tumorigenicity ľudských autológnych bunkových kultúr *in vitro*. Tieto testy zahŕňali karyotyp buniek, rast nezávislý od adhézie (bunkový rast na mäkkom agare) a proliferáciu závislú od rastového faktora. V štúdiách *in vitro* sa nezistili žiadne dôkazy o raste nezávislom od ukotvenia, raste nezávislom od rastového faktora, o abnormálnom karyotype alebo imortalizačných udalostiach, ktoré by nasvedčovali tumorigénnemu potenciálu.

Bezpečnosť Holoclaru sa preukázala na základe výsledkov z dvoch retrospektívnych klinických štúdií.

Obvyklé predklinické štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity sa vzhľadom na charakteristiku a zamýšľané klinické použitie lieku z autológnych dospelých buniek nepovažujú za relevantné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Transportné médium (médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín).
Fibrínová membrána.

6.2 Inkompatibility

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne štúdie kompatibility s Holoclarom, preto sa tento liek nemá používať s inými liekmi v pooperačnom období, kým sa úplne neobnoví celistvosť epitelu rohovky. Medzi výnimky patria nelokálne profylaktické antibiotiká a kortikosteroidy v bezprostrednom pooperačnom období.

6.3 Čas použiteľnosti

36 hodín.

Holoclar sa musí použiť najneskôr do 15 minút od otvorenia primárneho obalu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote od 15 °C do 25 °C.

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Nevystavujte žiareniu (napr. röntgenovému).

Nesterilizujte.

Oceľový primárny obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred kontamináciou baktériami, plesňami a vírusmi.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Holoclar sa dodáva ako jedna individuálna liečebná dávka v nádobke so skrutkovacím uzáverom.

Každá nádobka obsahuje 3,8 cm² autológneho epitelu ľudskej rohovky pripojeného na fibrínovú membránu a pokrytého transportným médiom.

Obal je vložený do sekundárneho plastového obalu, ktorý je následne vložený do uzavretého sterilného plastového vrečka. Uzavreté vrečko je vložené do nesterilnej tepelne izolovanej krabice s reguláciou teploty na prepravu orgánov. Tepelne izolovaná krabica je napokon vložená do uzatvárateľného prepravného vrečka na zips.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Holoclar sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Tento liek obsahuje biologický materiál. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s Holoclarom musia prijať primerané preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranný odev a ochranu očí), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Holoclar je určený výhradne na autológne použitie. Pred implantáciou sa má dôkladne overiť totožnosť pacienta pomocou identifikácie pacienta/darcu v sprievodných dokladoch a na obale lieku.

Je potrebné vyhnúť sa akémukoľvek traseniu, otáčaniu alebo inému mechanickému namáhaniu obalu s Holoclarom.

Holoclar sa nesmie sterilizovať. Nádoba a uzáver sa majú dôkladne vizuálne skontrolovať, či nie sú poškodené. Ak je primárny obal Holoclaru poškodený, ak sa zmenil vzhľad lieku a/alebo, ak v ňom možno identifikovať viditeľné častice, liek sa nesmie používať a musí sa vrátiť výrobcovi. Ak sa teplota monitorovaná v izolovanej krabici líši od podmienok uchovávanania, obráťte sa na výrobcu.

Ďalšie informácie nájdete vo vzdelávacom materiáli.

Opatrenia v prípade náhodnej expozície lieku

Musí sa zabrániť náhodnej expozícii Holoclaru. V prípade náhodnej expozície lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky pre manipuláciu s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Holoclarom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Špeciálne opatrenia vzťahujúce sa na likvidáciu lieku

Tento liek obsahuje potenciálne infekčný biologický materiál. S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Holoclarom (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi 100
41125 Modena
Taliansko
Telefón: +39 059 2058070
Telefax: +39 059 2058115

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/987/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. február 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. február 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Taliansko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Bezpečné a účinné používanie lieku si vyžaduje tieto dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika: Vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov s odbornými informáciami o vhodnom použití lieku a minimalizácii rizík, ktoré sa týkajú kľúčových aspektov:

- výberu pacientov
- sledovateľnosti pacientov a použitia identifikačných údajov
- biopsie, implantátu a následnej starostlivosti
- kontraindikovaného použitia očnej instilácie s obsahom benzalkónium-chloridu
- súbežnému použitiu lokálne pôsobiaceho lidokaínu alebo anestetík obsahujúcich adrenalín je potrebné sa vyhnúť
- rizika glaukómu a blefaritídy
- nabádania na zaradenie do registra

- hlásenia podozrení na vedľajšie účinky.

Vzdelávací materiál by mal obsahovať aj vzdelávaciu príručku a program odbornej prípravy, ktorý bude zahŕňať overenie, či lekári pochopili poskytnutú odbornú prípravu.

Vzdelávací materiál pre pacientov a/alebo opatrovateľov týkajúci sa týchto kľúčových aspektov:

- kontraindikovaného použitia očnej instilácie s obsahom benzalkónium-chloridu,
- vedľajších účinkov liečby antibiotikami a kortikosteroidmi po transplantácii,
- informovania pacientov o registri,
- hlásenia podozrení na vedľajšie účinky.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

UZATVÁRATEĽNÉ VRECKO NA ZIPS

1. NÁZOV LIEKU

Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm² náhrada živého tkaniva.

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Holoclar sa skladá z transparentnej kruhovej membrány s 300 000 až 1 200 000 životaschopnými autológnyimi epitelovými bunkami ľudskej rohovky (79 000 – 316 000 buniek/cm²) vrátane priemerne 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálnych kmeňových buniek a prechodne amplifikujúcich a terminálne diferencovaných buniek odvodených od kmeňových buniek, ktoré sú fixované k podpornej fibrínovej vrstve s priemerom 2,2 cm a uchováva sa v transportnom médiu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Transportné médium (médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín).

Fibrínová membrána.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Náhrada živého tkaniva

Každá nádobka obsahuje 3,8 cm² autológneho epitelu ľudskej rohovky pripojeného na fibrínovú podpornú vrstvu a ponoreného do transportného média.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na implantáciu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Potenciálne infekčný biologický materiál.

Zaobchádzajte opatrne, vyhýbajte sa akémukoľvek traseniu, prevracaniu alebo inému mechanickému namáhaniu.

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: deň/mesiac/rok

Čas: hodina/minúta (CET)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote od 15 °C do 25 °C.

Oceľový primárny obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred kontamináciou baktériami, plesňami a vírusmi.

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Nesterilizujte.

Nevystavujte žiareniu (napr. röntgenovému).

Každá šarža sa dodáva v tepelne izolovanej krabici s regulovanou teplotou na transplantáciu orgánov.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje potenciálne infekčný biologický materiál. Nepoužitý liek alebo odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/987/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PLASTOVÉ VRECKO (TERCIÁRNE)

1. NÁZOV LIEKU

Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm² náhrada živého tkaniva

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Holoclar sa skladá z transparentnej kruhovej membrány s 300 000 až 1 200 000 životaschopnými autológnyimi epitelovými bunkami ľudskej rohovky (79 000 – 316 000 buniek/cm²) vrátane priemerne 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálnych kmeňových buniek a prechodne amplifikujúcich a terminálne diferencovaných buniek odvodených od kmeňových buniek, ktoré sú fixované k podpornej fibrínovej vrstve s priemerom 2,2 cm a uchováva sa v transportnom médiu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Transportné médium (médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín)
Fibrínová membrána.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Náhrada živého tkaniva

Každá nádobka obsahuje 3,8 cm² autológneho epitelu ľudskej rohovky pripojeného na fibrínovú podpornú vrstvu a ponoreného do transportného média.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na implantáciu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Potenciálne infekčný biologický materiál.

Zaobchádzajte opatrne, vyhýbajte sa akémukoľvek traseniu, prevracaniu alebo inému mechanickému namáhaniu.

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: deň/mesiac/rok

Čas: hodina/minúta (CET)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote od 15 °C do 25 °C.

Oceľový primárny obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred kontamináciou baktériami, plesňami a vírusmi.

Neuchovávajte v mrazničke.

Nesterilizujte.

Nevystavujte žiareniu (napr. röntgenovému).

Každá šarža sa dodáva v tepelne izolovanej krabici s regulovanou teplotou na transplantáciu orgánov.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje potenciálne infekčný biologický materiál. Nepoužitý liek alebo odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/987/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:

Meno a priezvisko pacienta:

Dátum narodenia pacienta:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OBAL SO SKRUTKOVACÍM UZÁVEROM**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Holoclar

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

DÁTUM:

HODINA: (časové pásmo)

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Holostem s.r.l.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Holoclar 79 000 – 316 000 buniek/cm² náhrada živého tkaniva

Autológne epitelové bunky ľudskej rohovky expandované *ex vivo* obsahujúce kmeňové bunky.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho očnému chirurga.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho očnému chirurga. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

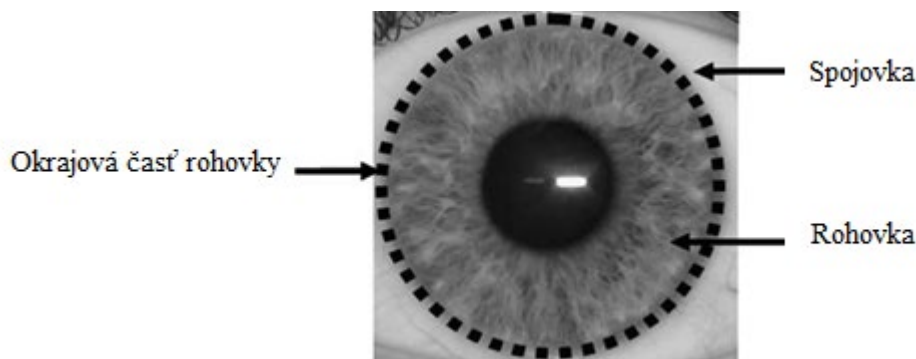
1. Čo je Holoclar a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Holoclar
3. Ako sa Holoclar zavádza
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Holoclar uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Holoclar a na čo sa používa

Holoclar je liek používaný ako náhrada poškodených buniek rohovky (priesvitná vrstva, ktorá pokrýva farebnú dúhovku v prednej časti oka) vrátane limbálnych buniek, ktoré za normálnych okolností pomáhajú udržať vaše oko zdravé.

Holoclar sa skladá z vrstvy vašich vlastných buniek, ktoré sa vypestovali (expandovali *ex vivo*) zo vzorky limbálnych buniek odobratých z vášho oka počas malého chirurgického zákroku nazývaného biopsia. Každý prípravok Holoclaru sa vyrába individuálne a je určený iba na jednorazovú liečbu, hoci liečby sa môžu opakovať. Bunky použité na výrobu Holoclaru sú známe ako autológne limbálne bunky:

- Výraz **autológny** znamená, že ide o vaše vlastné bunky.
- **Limbus** je časť oka. Je to okraj, ktorý obklopuje farebný stred (dúhovku) oka. Na obrázku je zobrazené umiestnenie limbu v oku.
- Limbus obsahuje **limbálne bunky**, ktoré zvyčajne pomáhajú udržiavať oko zdravé, pričom niektoré z nich sú **kmeňové bunky**, z ktorých môžu vzniknúť nové bunky. Tieto nové bunky môžu nahradiť poškodené bunky vo vašom oku.



Holoclar sa implantuje za účelom opravy poškodeného povrchu oka u dospelých. Keď je oko veľmi poškodené fyzikálnou alebo chemickou popáleninou, môže dôjsť k silnému zjazveniu a poškodeniu limbu. Poškodením limbu sa zastaví normálne hojenie, čo znamená, že poškodenie oka sa nikdy riadne neopraví.

Po odobratí určitého množstva zdravých limbálnych buniek sa v laboratóriu na podpornej vrstve vyrobenej z fibrínu, vypestuje nová vrstva zdravého tkaniva, ktorá predstavuje bielkovinovú mriežku. Túto vrstvu tkaniva potom očný chirurg implantuje do poškodenej rohovky, čo oku pomôže normálne sa vyliečiť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Holoclar

Holoclar nesmiete dostať:

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na hovädzie sérum a myšie bunky.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Holoclar, obráťte sa na svojho očného chirurga.

Holoclar sa pripravuje individuálne z vašich vlastných buniek tak, aby vyhovoval práve vám, a nesmie ho dostať nikto iný ako vy.

Ak máte akútnu infekciu oka alebo opuchnuté, červené (zapálené) oči, vašu liečbu je potrebné odložiť, kým sa neuzdravíte.

Pri výrobe Holoclaru sa používajú dve zložky zvieracieho pôvodu. Jednou je fetálne hovädzie sérum, ktoré pochádza z kráv a používa sa na podporu rastu vašich buniek. Ďalšou zložkou je špeciálny druh inaktivovaných myších buniek, ktoré sa používajú na pestovanie vašich limbálnych buniek. Ak ste alergický na niektorú z týchto zložiek, nebudete môcť dostať tento liek (pozri vyššie v časti „Holoclar nesmiete dostať“).

Ak máte niektorý z nasledujúcich problémov s očami, mali by ste sa pred použitím tohto lieku vyliečiť:

- Nerovnosti očného viečka.
- Zjazvenie spojovky (ochrannej vrstvy nad očným bielkom) s poškodením v mieste jej pripojenia na vnútornú stranu očných viečok (skrátene prechodnej riasy).
- Neschopnosť oka cítiť bolesť (anestézia alebo hypostézia rohovky alebo spojovky).
- Prerastenie spojovky cez rohovku (pterygium).
- Závažný syndróm suchého oka.

Ďalšie prípady, keď sa Holoclar nemôže použiť

Aj keď už očný chirurg odobral malú vzorku limbálnych buniek (biopsia) potrebnú na výrobu lieku, je možné, že sa nebudete môcť liečiť Holoclarom. Stáva sa to vtedy, keď biopsia nie je dostatočne dobrá

na výrobu Holoclaru, keď sa v laboratóriu nepodarilo vypestovať bunky alebo keď vypestované bunky nespĺňajú všetky požiadavky na kvalitu. Váš očný chirurg vás o tom bude informovať.

Deti a dospelí

Doteraz bol liečený len veľmi malý počet detí, preto sú k dispozícii len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti liečby u detí.

Problémy s obličkami a pečeňou

Ak máte ochorenie obličiek alebo pečene, pred začiatkom liečby sa poraďte so svojim očným chirurgom.

Iné lieky a Holoclar

Niektoré očné kvapky obsahujú konzervačnú látku nazývanú „benzalkónium-chlorid“. Táto zložka poškodí bunky, z ktorých je Holoclar vyrobený. Nepoužívajte očné kvapky obsahujúce benzalkónium-chlorid ani iné konzervačné látky. Požiadajte svojho lekára alebo lekárniko o radu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak dojčíte, liečba týmto liekom by sa mala odložiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Holoclar sa zavádza pomocou operácie oka, ktorá bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po zavedení Holoclaru do oka preto nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým vám očný chirurg nepovie, že to je bezpečné. Dôsledne dodržujte jeho rady.

3. Ako sa Holoclar zavádza

Holoclar môže predpísať a zaviesť jedine očný chirurg v nemocnici. Liečba Holoclarom sa skladá z dvoch krokov.

1. návšteva: Biopsia

Na prvej návšteve očný chirurg vykoná biopsiu, teda odobratie veľmi malého množstva tkaniva obsahujúceho limbálne bunky (z vášho oka). Pred biopsiou vám očný chirurg podá očné kvapky na anestéziu oka a chirurgicky odobere biopsiu. Táto biopsia sa potom použije na výrobu Holoclaru. Po odbere biopsie vám očný chirurg predpíše antibiotickú liečbu na zníženie rizika infekcie. Výroba Holoclaru bude trvať niekoľko týždňov.

2. návšteva: Implantácia Holoclaru

Na druhej návšteve očný chirurg:

- vykoná anestéziu vášho oka,
- odstráni zjazvený povrch rohovky,
- nahradí ho Holoclarom.

V deň operácie očný chirurg vykoná anestéziu vášho oka a potom pomocou stehov pripojí okraj vašej novej rohovky tak, aby Holoclar držal na svojom mieste. Vaše očné viečko bude prelepené páskou tri dni tak, aby zostalo zatvorené, a vaše oko bude 10 až 15 dní po implantácii obviazané.

Po operácii vám budú predpísané lieky na zabezpečenie úplného vyliečenia: antibiotiká na zníženie rizika infekcie a steroidy na zníženie opuchu a podráždenia. Je **veľmi** dôležité, aby ste užíli všetky lieky, ktoré vám váš očný chirurg predpísal, pretože inak Holoclar nemusí fungovať.

Ďalšie informácie o jednotlivých liekoch, ktoré dostávate, nájdete v príslušných písomných informáciách pre používateľa týchto liekoch.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa liečby Holoclarom, opýtajte sa svojho očného chirurga.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov postihuje oko, pričom niektoré z nich sú dôsledkom operácie alebo súvisiacej farmakologickej liečby. Väčšina vedľajších účinkov je mierna a vymizne v priebehu niekoľkých týždňov po operácii.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú problém s rohovkou (erózia) a perforácia rohovky, ako dôsledok zlyhania liečby, ktoré sa môžu vyskytnúť do 3 mesiacov od implantácie Holoclaru. V takom prípade sa obráťte na svojho očnému chirurga.

Časté: môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- Krvácanie v okolí miesta operácie, kde bol vložený Holoclar.
- Problémy s rohovkou (erózia).
- Zvýšený tlak v oku (glaukóm).
- Bolesť oka.
- Zápal rohovky.
- Zápal očných viečok (blefaritída).
- Očné komplikácie v dôsledku operácie.

Menej časté: môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- Poruchy oka – lepivosť očného viečka, krvou podliate oči, opuch a zápal oka, perforácia, stenčenie a zákal rohovky, podráždenie oka, vyvrátenie okraja očného viečka, rast mihalníc smerom do vnútra oka, rozšírenie zrenice a slzenie.
- Citlivosť na svetlo.
- Nadmerný rast okolo implantátu (metaplázia).
- Pocit cudzieho telesa v oku.
- Infekcia rohovky.
- Konjunktivitída (zápal spojiviek).
- Roztrhnutie stehov.
- Mdloby.
- Bolesť hlavy.
- Nevoľnosť.
- Vracanie.
- Krvácanie z kože očného viečka.
- Alergická dermatitída (alergický zápal kože)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho očnému chirurga. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako sa Holoclar uchováva

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov.

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po EXP.

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a nie nižšej ako 15 °C.
Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke.

Až do operácie uchovávajte Holoclar v ocelevej nádobke a v plastovom vrecku na ochranu pred kontamináciou baktériami.

Holoclar sa nesmie ožarovať ani sterilizovať.

Keďže tento liek sa použije pri vašej operácii, zamestnanci nemocnice sú zodpovední za správne uchovávanie lieku pred jeho použitím a počas neho, ako aj za správnu likvidáciu.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Holoclar obsahuje

- Liečivo sa skladá z 300 000 – 1 200 000 vašich životaschopných očných buniek, z ktorých priemerne 3,5 % sú kmeňové bunky. Každý štvorcový centimeter Holoclaru obsahuje 79 000 – 316 000 buniek.
- Obsahuje dve pomocné látky: jednou je fibrín – priesvitná podporná vrstva na zaistenie neporušenosti Holoclaru (fibrínová membrána), druhou je tekutina obsahujúca aminokyseliny, vitamíny, soli a uhl'ovodíky potrebné na uchovanie buniek v liekovke s názvom médium Eagle upravené podľa Dulbecca doplnené o L-glutamín.

Ako vyzerá Holoclar a obsah balenia

Holoclar je vrstva buniek na implantáciu do vášho oka. Bunky sa uchovávajú živé v malom sterilnom obale. Liek je uložený vo viacerých vrstvách obalu, ktoré ho chránia pred baktériami a zaisťujú udržanie stabilnej teploty Holoclaru počas 36 hodín, ak sa uchováva pri izbovej teplote (15-25°C).

Každé balenie obsahuje individuálnu liečebnú dávku, ktorá je dostatočne veľká na pokrytie rohovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Holostem s.r.l.,

Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Taliansko

Telefón: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/YYYY}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Opatrenia, ktoré sa majú vykonať pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Holoclar sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Tento liek obsahuje ľudské epitelové bunky rohovky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí manipulujú s Holoclarom musia prijať primerané opatrenia a používať rukavice, ochranný odev a ochranu očí, aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podaním

Holoclar je liek na pokrokovú liečbu pripravený na implantáciu.

Holoclar musí podať iba riadne vyškolený a kvalifikovaný očný chirurg.

Podávanie

Implantácia

Holoclar je určený výhradne na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Holoclar sa nesmie zaviesť, ak informácie na obale lieku a číslo šarže nezodpovedajú totožnosti pacienta.

Holoclar sa má podávať za aseptických podmienok použitím peritómie limbu, podrytia spojovky a odstránenia fibrovaskulárneho tkaniva rohovky na prípravu lôžka defektu. Kultivované tkanivo sa následne vloží pod podpovrchovo incidovanú spojovku. Nadbytočná časť implantátu sa oreže a okraj sa pokryje spojovkou s použitím 2 alebo 3 stehov z vicrylu alebo hodvábu 8/0 tak, aby sa lézia mechanicky utesnila a aby sa upevnil implantát. Očné viečka sa udržiavajú zatvorené nad implantátom pomocou pásov Steri-Strip.

Holoclar sa vo všeobecnosti implantuje v lokálnej retrobulbárnej alebo parabolbárnej anestéze. Na základe rozhodnutia očného chirurga sa môžu použiť aj iné anesteziologické postupy, s výnimkou použitia lokálnej anestézie s lidokaínom alebo s anestetikami obsahujúcimi adrenalín.

Súbežné používanie Holoclaru s očnými kvapkami obsahujúcimi benzalkónium-chlorid a/alebo iné konzervačné látky sa neodporúča.

Postup podania Holoclaru zahŕňa použitie antibiotík a kortikosteroidov.

Po implantácii sa musí podať vhodný režim lokálnej a systémovej protizápalovej a profylaktickej antibiotickej liečby.

Po implantácii musí nasledovať vhodný režim monitorovania.

Opatrenia v prípade náhodnej expozície lieku

V prípade náhodnej expozície lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky pre manipuláciu s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Holoclarom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Špeciálne opatrenia vzťahujúce sa na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Holoclarom (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.