

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Holoclar 79 000–316 000 sejt/cm², szövettenyészet, élő szövet pótlására

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Őssejteket tartalmazó, *ex vivo* tenyésztett, autológ, humán cornealis epitheliumsejtek.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A Holoclar egy átlátszó, kör alakú lap, amelyen 300 000–1 200 000 életképes, autológ, humán cornealis epitheliumsejt (79 000–316 000 sejt/cm²) található, emellett átlagosan 3,5% (0,4–16%) limbalis őssejtet, valamint őssejt eredetű, átmeneti osztódó és terminálisan differenciált sejteket tartalmaz, transzportmédiumba helyezett, 2,2 cm átmérőjű fibrinrétegen.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szövettenyészet, élő szövet pótlására.

Átlátszó, kör alakú lap.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A szem fizikai vagy kémiai égése következtében kialakult, közepesen súlyos és súlyos, unilaterális vagy bilaterális limbalis őssejthiányban (az őssejthiány definíció szerint legalább két cornealis kvadránst érintő felszíni cornealis neovascularisatio, centralis cornealis érintettséggel és súlyosan károsodott látásélességgel) szenvedő felnőtt betegek kezelésére. A biopsziához legalább 1–2 mm² ép limbus-szövet szükséges.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Holoclar-t megfelelően képzett és képeztett sebésznek kell beültetnie, kizárólag kórházi körülmények között.

Adagolás

Ez a gyógyszer kizárólag autológ alkalmazásra szolgál.

A beültetett sejtek száma a cornealis felszín méretétől (cm²-ben kifejezett felszínétől) függ. A Holoclar készítmény egyedi kezelési adagot, vagyis a teljes corneafelszín lefedéséhez elegendő számú sejtet tartalmaz. A Holoclar ajánlott adagja 79 000–316 000 sejt/cm², amely megfelel 1 cm² készítmény/cm² kezelendő területnek. Minden egyes Holoclar készítmény kizárólag egyszeri alkalmazásra való. A kezelés a kezelőorvos döntése szerint megismételhető.

Az alkalmazást követően megfelelő antibiotikum- és gyulladásgátló kezelést kell alkalmazni, az orvos elrendelése szerint (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Holoclar-ral kapcsolatos adatok idősek esetében korlátozottan állnak rendelkezésre. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Máj- és vesekárosodás

Máj- és vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre Holoclar-ral kapcsolatos adatok.

Gyermekek és serdülők

A Holoclar biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó adatok 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében korlátozottak. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Beültetésre.

Az alkalmazás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Holoclar csomagolásán és a kísérő dokumentációban feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal.

A Holoclar alkalmazására vonatkozó eljárás részletes technikai leírását az oktató kézikönyvben találja.

Biopszia

A Holoclar elkészítéséhez biopsziával nyert, 1–2 mm² nagyságú, ép limbus-szövetre van szükség. A biopsziát topicalis érzéstelenítés mellett kell végezni. Mossa le a szemfelszínt a szem öblítésére szolgáló steril kiegyensúlyozott fiziológiás sóoldattal, majd válassza el a kötőhártyát a limbustól a cornea mintavételi helyének feltárása céljából. A biopsziához 2 × 2 mm nagyságú bemetszést kell ejteni.

A biopsziás mintát a biztosított, transzportmédiomot tartalmazó, steril kémcsőbe kell helyezni. A biopsziás mintát a gyártónak a mintavételtől számított 24 órán belül meg kell kapnia.

Biopsziát követő kezelés

A biopsziát követően megfelelő adagolási rendű profilaktikus antibiotikumkezelésre van szükség.

Esetenként előfordulhat, hogy a betegtől vett limbalis őssejtek nem osztódnak, vagy hogy a nem megfelelő biopsziás minta, a beteg jellemzői vagy a hibás gyártás következtében nem felelnek meg a felszabadítási feltételeknek. Így előfordulhat, hogy a Holoclar nem állítható elő. Ilyen esetben megtörténik erről a sebész mielőbbi tájékoztatása, akinek így egy alternatív kezelési módot kell választania.

Beültetés

A Holoclar kizárólag az autológ limbalis őssejtek regenerációja céljából, aszeptikus körülmények közt alkalmazható, az elfogadott terápiás javallatoknak megfelelően. Limbalis peritomiát alkalmazva a kötőhártya alá kell jutni, majd a cornealis fibrovascularis szövet kimetszésével elő kell készíteni a sérült területet. Ezt követően a tenyésztett szövetet a leválasztott kötőhártya alá kell beilleszteni. A beültetendő lap kilógó részeit le kell vágni, a széleit pedig be kell fedni a kötőhártyával, vicryl vagy selyem 8/0 varróanyagot használva, 2-3 öltés (varrat) segítségével, a lézió fizikai lezárása, illetve az implantátum rögzítése céljából. A beültetés helye felett a szemhéjakat Steri-strip ragasztószalag segítségével zárva kell tartani.

A Holoclar beültetése általában topicalis retrobulbaris vagy parabolbaris érzéstelenítés mellett végzendő. Másfajta érzéstelenítés is alkalmazható a sebész belátása szerint, kivéve lidokain hatóanyagú helyi érzéstelenítés vagy adrenalin-t tartalmazó érzéstelenítők alkalmazását.

Posztoperatív kezelés

A beültetést követően megfelelő adagolási rendű, topicalis és szisztémás gyulladásgátló és profilaktikus antibiotikum-kezelés szükséges.

Az alábbi adagolási rend javallott: 100 mg doxiciklin (tableta formájában) naponta kétszer (vagy 500 mg amoxicillin naponta kétszer), és napi 0,5 mg/ttkg (de legfeljebb 25 mg) prednizon szájon át alkalmazva, a műtét napjától számítva 2 héten át. A 2 hét letelte után a szisztémás antibiotikumkezelést le kell állítani, a prednizon adagját 1 héten át napi 0,25 mg/ttkg (de legfeljebb 12,5 mg) adagra kell csökkenteni, majd a rá következő héten napi 0,125 mg/ttkg (de legfeljebb 5,0 mg) adagra kell csökkenteni, végül leállítani.

Két héttel a műtét után topicalis kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni tartósítószer-mentes 0,1%-os dexametazon-szemcseppet alkalmazva, az alábbi adagolási renddel: 2 héten át napi 3×1 csepp, majd ezt csökkentve 1 héten át napi 2×1 csepre, majd a harmadik héten napi 1 csepre. Tartós szemgyulladás esetén a topicalis kortikoszteroidkezelés fenntartható.

A beültetést követően a beteget megfelelő rendszerességgel monitorozni kell.

A Holoclar előkészítésére, véletlen expozíciója esetén alkalmazandó intézkedésekre és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, a szarvasmarha-szérummal és az egér 3T3-J2 sejtekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Erre a gyógyszerre a sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni a készítmény lejárat dátumát követően.

Autológ alkalmazás

A Holoclar kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. A Holoclar-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén feltüntetett adatok és a gyártási szám nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

Túlérzékenységi reakciók

A Holoclar letális besugárzással kezelt egér 3T3 fibroblasztsejteket és nyomokban szarvasmarha foetusból származó szérumot tartalmaz. Az egérsejtekre vagy a szarvasmarha foetusból származó szérumra ismertén érzékeny betegeket tilos kezelni (lásd 4.3 pont).

Fertőző ágens átvitele

A Holoclar potenciálisan fertőzött biológiai anyagot tartalmazhat. Bár a Holoclar-t megvizsgálják a sterilitás és a *Mycoplasma* jelenléte szempontjából, fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kockázata. Ezért a Holoclar-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után monitorozniuk kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Óvintézkedések

A beteg alapos értékelését nemcsak a kezelésre jelölt klinikai szükségleteinek, hanem a sebágyi környezet biológiai és patofiziológiai változásainak figyelembevételével kell elvégezni, bármely eljárás időzítésének meghatározásához, és a Holoclar-t alkotó élő szövet összetevőinek megfelelő megtapadásának és növekedésének biztosításához. Az egyidejű műtéteket ki kell zárni és a Holoclar implantációja előttre vagy utánra kell beütemezni.

A szövődmények kialakulása szempontjából potenciális befolyásoló tényezők a szemhéjak fennálló malpozíciója, a fornix conjunctivae rövidülésével járó kötőhártya-hegesedés, a cornea és/vagy kötőhártya érzéstelensége vagy súlyos hypaesthesiája, pterygium és súlyos szemszárazság. A fennálló szembetegségeket a Holoclar beültetése előtt meg kell gyógyítani.

A Holoclar-kezelés minden lépésénél kerülni kell a topicalisan alkalmazott lidokain, illetve az adrenalin tartalmazó érzéstelenítők alkalmazását.

Akut szemgyulladás vagy szemfertőzés esetén a kezelést a beteg gyógyulásáig el kell halasztani, mivel a gyulladás gátolhatja a kezelés sikerességét.

A Holoclar együttes alkalmazása benzalkónium-kloridot és/vagy egyéb tartósítószeret tartalmazó szemcseppekkel nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A Holoclar alkalmazása antibiotikumok és kortikoszteroidok alkalmazásával jár együtt (lásd 4.2 pont). A vonatkozó biztonságossági információkért az orvosnak el kell olvasnia a gyógyszerek alkalmazási előírását is.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Holoclar-kezeléssel egyidejűleg kerülni kell a topicalisan alkalmazott lidokain, illetve az adrenalin tartalmazó érzéstelenítők alkalmazását, mivel ezek csökkentik a kolóniaképző hatékonyságot.

Kerülni kell a benzalkónium-kloridot és/vagy más tartósítószeret tartalmazó szemcseppek alkalmazását. A benzalkónium-klorid (mint minden más kvaterner ammóniumvegyület) citotoxikus, és az ilyen tartósítószeret tartalmazó szemcseppek károsíthatják a cornealis epitheliumot, különösen az implantációs eljárás során feltárt proliferatív basalis réteget. Egyéb citotoxikus anyagok alkalmazása is kerülendő.

Nem jelentettek a Holoclar és a 4.2 pontban ajánlott posztbiopsziás/posztoperatív kezelés közötti interakciókat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Holoclar terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Állatkísérletek nem állnak rendelkezésre a reproduktív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Holoclar alkalmazása elővigyázatosságból és a posztoperatív gyógyszeres kezelés szükségességéből kifolyólag kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

A Holoclar beültetése elővigyázatosságból nem javasolt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Holoclar termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A beültetéséhez szükséges eljárás műtéti természete miatt a Holoclar nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Így a Holoclar beültetését követően el kell halasztani a gépjárművezetést és a gépek kezelését, a betegeknek pedig követniük kell a kezelőorvos ezzel kapcsolatos utasításait.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb lehetséges mellékhatások a Holoclar beültetését követő 3 hónapban a cornea perforációja és a keratitis ulcerosa – amelyek a gyenge cornealis összejt-tapadással állhatnak összefüggésben –, a műtétet követő első napon pedig a szemfájdalom miatt bekövetkező vasovagalis syncope. A leggyakoribb mellékhatások a szembetegségek. A műtéti eljárással összefüggésben álló leggyakoribb mellékhatások a szemfájdalom (4,0%), a cornealis epitheliumhiány (3,4%) és a kötőhártyavérzés (2,2%) voltak; utóbbi leggyakrabban a műtétet követő első napon alakul ki, a legtöbb esetben enyhe, és néhány napon belül kezelés nélkül teljesen megszűnik.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Holoclar beültetésével kapcsolatban a klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokat és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokat az alábbi táblázat mutatja be.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságának besorolásához az alábbi kategóriák kerülnek alkalmazásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A mellékhatások az egyes gyakorisági kategóriákon belül súlyosság szerint csökkenő sorrendben lettek megadva.

MedDRA szervrendszerek	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Corneafertőzés, conjunctivitis	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Vasovagalis syncope, fejfájás	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Kötőhártyavérzés, szemvérzés, cornealis epitheliumhiány, cornealis abrázió/erózió, glaucoma/fokozott intraocularis nyomás, keratitis/fekélyes keratitis, blepharitis, szemfájdalom	Gyakori
	Conjunctivaadhesio, conjunctiva granuloma,	Nem gyakori

	conjunctiva-hyperaemia, corneaoedema, corneaperforatio, cornea elvékonyodása, corneaopacitás, cornea hypertrophia, szemgyulladás, hyphaemia, szemirritáció, photophobia, entropion, trichiasis, mydriasis, fokozott könnyezés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Subcutan vérzés, allergiás dermatitis	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az implantátum metapláziája, extravasatio a beültetés helyén, idegentestérzés	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Szemműtét-szövődmény	Gyakori
	Sikertelen összejt-megtapadás, varratszakadás, tartós cornealis epitheliumhiány, a beavatkozással összefüggő hányás	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

A szemfájdalom (4,0%) és a cornealis epitheliumhiány (3,4%) voltak a leggyakoribb, műtéti eljáráshoz nem köthető, egyedi mellékhatások. A glaucoma (1,9%) volt a leggyakoribb, kortikoszteroidkezeléssel összefüggő mellékhatás (lásd 4.2 és 4.4 pont). A jelentett glaucomás eseteknél beleértendő a mellékhatásként észlelt fokozott intraocularis nyomás esetei is.

Gyermekek és serdülők

A Holoclar biztonságosságára vonatkozó adatok 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem, 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők esetében pedig csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre. A HLSTM01 vizsgálatban részt vevő gyermeknél és serdülőknél (13, 14 és 16 évesek), a HLSTM02 vizsgálatban részt vevő gyermeknél és serdülőnél (8 és 14 évesek), valamint a HOLOCORE vizsgálatban részt vevő gyermeknél és serdülőnél (6–13 évesek) a mellékhatásprofil nem tért el a felnőttek esetében tapasztalt profiltól.

Idősek

Idős (n = 16, > 65 éves) és nagyon idős (n = 4, 75–84 éves) betegek esetében csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetét nem jelentették.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények, egyéb szemészeti anyagok, ATC kód: S01XA19

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A Holoclar hatásmechanizmusa az olyan betegek cornealis epitheliumának és elvesztett limbalis őssejtjeinek pótlása, akiknek limbusa a szem égési sérülése miatt károsodott. A cornealis epithelium regenerálási folyamata során a bevitt őssejtek szimmetrikusan és aszimmetrikusan osztódnak, differenciálódnak és migrációt eredményezve, így állítva helyre a cornealis epitheliumot, a többi sejt megmarad őssejtként, így biztosítva a cornealis epithelium folyamatos regenerálását.

A Holoclar-ral nem végeztek hagyományos farmakodinámiás vizsgálatokat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát három retrospektív, esetsorozatos, nem randomizált, nem kontrollos vizsgálatban (HLSTM01, HLSTM02 és HLSTM04) értékelték, amelyek összegyűjtötték az összes klinikai információt az összes olyan kezelt betegről, akiknél forrásdokumentáció állt rendelkezésre, legfeljebb 10 éves utánkövetéssel. A Holoclar hatásosságát és biztonságosságát egy prospektív, beavatkozással járó, multinacionális, multicentrikus, nyílt elrendezésű, nem kontrollos, összesen 80 beteg részvételével végzett vizsgálatban (HLSTM03 vagy HOLOCORE), valamint annak hosszú távú utánkövetésében (HOLOCORE FOLLOW-UP vagy HOLOCORE-FU) is értékelték.

A HLSTM01 kulcsfontosságú (pivotalis) vizsgálat egy multicentrikus, esetsorozatos, nem kontrollos, nem randomizált, retrospektív klinikai vizsgálat volt, amelyet a Holoclar potenciális hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek 106 olyan férfi- és nőbeteg részvételével, akik a szem égési sérülése miatt kialakult, közepesen súlyos és súlyos limbalis őssejthiányban (limbal stem cell deficiency, LSCD) szenvedtek. A közepesen súlyos és súlyos LSCD-t a cornea felszínének legalább két kvadránsát érintő, felszíni neovascularis invázióként definiálták. Az elsődleges hatásossági elemzést összesen 104, 13 és 79 éves kor közötti (átlag: 46,8 év) beteg bevonásával végezték. A készítmény alkalmazásának idején a sérülés óta eltelt idő átlag 18 év volt (medián: 10 év), a betegek 99%-ánál corneaopacitás állt fenn, és 90%-uknál súlyosan károsodott a látásélesség (1/10 vagy kevesebb a Snellen-táblán). Az eljárás sikerességét az alapján értékelték, hogy a beavatkozást követő 12. hónapra kialakult-e stabil cornealis epithelium (azaz megszűnt-e az epithelialis hiány) a neovascularisatio jelentős kiújulása nélkül (legfeljebb egy kvadránst érintett, centralis cornealis érintettség nélkül). Összesen 75 (72,1%) kezelés esetében jelentették a kezelés sikerességét. Az eredményeket szenzitivitási analízissel igazolták, amely során a felszíni neovascularisatiót egy független vizsgáló is értékelte, vak módon, a Holoclar beültetése előtt és után, a betegek szeméről készített fotók felhasználásával.

További, klinikailag jelentős paramétereket is értékelték a másodlagos hatásossági elemzések során.

A műtét előtti számhoz képest (40 beteg legalább egy tünettől; 38,5%) a tünetekkel (fájdalom, égető érzés vagy photophobia) rendelkező betegek aránya jelentősen csökkent a műtét után egy évvel (12 beteg; 11,5%).

Ötvenegy beteg (49,0%) látásélessége javult legalább egy teljes sorral a Snellen-táblán (vagy egy kategóriát a súlyosan károsodott esetekben). Azok között a betegek között, akiknél nem állt fenn a cornealis stroma hegesedése (15/18 beteg, 83,3%), nagyobb arányban volt tapasztalható a látásélesség javulása, mint azoknál, akiknél hegesedés állt fenn (36/81 beteg, 44,4%). A látásélességre vonatkozó kategoriális értékek LogMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) értékre való konvertálása után az esetek 47%-ában (85-ből 40 esetben hiánytalan értékekkel) legalább 3 Snellen-sornak volt megfelelő a javulás.

Ötvenhét betegnél történt keratoplastica a cornealis transzplantációt követően egy évvel; a sikeres keratoplastica (azaz stabil cornealis epithelium a neovascularisatio jelentős kiújulása nélkül) aránya 42,1% volt (N = 24).

A HOLOCORE kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálat egy multinacionális, multicentrikus, prospektív, nyílt elrendezésű, nem kontrolllos, beavatkozással járó klinikai vizsgálat volt a corneaéos epithelium helyreállításának céljából alkalmazott Holoclar hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a szem égési sérülései miatt közepesen súlyos vagy súlyos LSCD-ben szenvedő betegeknél. A vizsgálatban összesen 76 felnőtt és 4 gyermek vett részt mindkét nemből. A gyermekeket bevonták a biztonságossági értékelésbe.

Az elsődleges hatásossági végpont azoknak a betegeknek a százalékos aránya volt, akiknél az első kezeléstől számított 12. hónapban sikeres volt a transzplantáció. A transzplantáció sikerét a független értékelők a 2D-s képek alapján az első kezelés után egy évvel értékelhető eredményekkel rendelkező felnőtt betegek 41%-ánál ítélték sikeresnek, és a betegek 57,8%-ánál tapasztalták a felszíni cornealis neovascularisatio mértékének csökkenését ugyanebben az időszakban.

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a transzplantáció sikeres volt és akik a vizsgálóorvosok által közvetlen műszeres és klinikai értékelések alapján értékelt egyéb javulásokat tapasztaltak, nagyobb mértékű volt, mint a független értékelők által a képek alapján értékelt betegeké: a vizsgálóorvosok a betegek 77,0%-ánál ítélték sikeresnek a kezelés általános kimenetelét, és a betegek 82%-ánál nem volt epitheliumhiány.

Ezen kívül a független értékelők által értékelt transzplantációs siker magasabb volt a globális konszenzus dokumentum irányelvei szerint értékelve: a betegek 50,9%-ánál volt kedvező a kimenetel. Hasonlóképpen, az LSCD stádiumának javulása a globális konszenzus dokumentum irányelvei szerint magasabb volt (60,9%), mint a kvadráns módszerrel értékelt arány (a betegek 57,8%-ánál volt megfigyelhető a felszíni cornealis neovascularisatio csökkenését a független értékelők szerint).

A záróviziten a megjelent betegek 82%-ánál nem volt epitheliumhiány, 49,2%-nál normális limbalis hiperaemia és 44,3%-nál normális cornea-érzékenység állt fenn. A régóta fennálló LSCD-tünetek javultak, a betegek 75,4%-ának nem volt égő érzése, és 78,7% számolt be arról, hogy megszűnt a fájdalomérzése. Az általános látás minden időpontban statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) javulást mutatott a legjobb korrigált látásélességben (best corrected visual acuity, BCVA), míg az általános egészségi állapot összességében változatlan maradt.

Azok a betegek, akiknél a Holoclar megtapadása sikeres volt a HOLOCORE vizsgálat végén (kimenetel egy évvel a Holoclar implantációja után), beléptek a HOLOCORE-FU vizsgálatba, amelynek célja a Holoclar-implantáció hosszú távú biztonságosságának és tolerálhatóságának igazolása, valamint a kezelésből származó előny megerősítése legfeljebb hat éven keresztül. A hatásosság a teljes utánkövetési időszak alatt fennmaradt, a transzplantációtól számított egy év utáni (a HOLOCORE-FU vizsgálat 1. napja) legalább 60,0%-os sikertől a transzplantációtól számított hat év utáni (a HOLOCORE-FU vizsgálat 1800. napja) maximális 100%-ig. A hosszú távú biztonságosság és tolerálhatóság értékeléséhez a fő és az utánkövetési vizsgálatokban tapasztalt nemkívánatos eseményeket összesítették, hogy biztosítsák a potenciális biztonságossági minta azonosítását egy hosszabb utánkövetés során. Az utánkövetési vizsgálatban nem fordult elő új, súlyos nemkívánatos esemény; 1 esetben jelentettek a Holoclar-ral kapcsolatos corneaopacitást.

Ezen kívül két évvel a Holoclar beültetése után a keratoplasticán átesett betegek sikeres cornea-transzplantációt mutattak: 85,7% (n/N = 12/14) a kvadráns módszer alapján történő értékeléskor és 93,3% (n/N = 14/15), amikor a siker a vizsgáló általános klinikai megítélésén alapult.

A vizsgálati eredmények alátámasztják az ACLSCT (Autologous Cultivated Limbal Stem Cell Transplant, autológ tenyésztett limbalis őssejt-transzplantáció) és a Holoclar, valamint a keratoplastica közötti szinergiát is az LSCD kezelésében.

Idősek

A HLSTM01 vizsgálatban összesen hét (a vizsgálati populáció 6,7%-a) olyan beteg vett részt, aki a kiindulási időpontban már betöltötte a 65. életévét, hét beteget (24,1%) eredetileg bevontak a HLSTM02 vizsgálatba, és 6 beteget (8,2%) beválasztottak a HOLOCORE vizsgálatba. Bár az adatok az vizsgálati alanyok kis száma miatt korlátozottak, az ezekből a vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a sikeres kezelés aránya és a hatásosság hasonló volt az összes kezelt betegnél tapasztaltakhoz.

A HOLOCORE-FU vizsgálatban összegyűjtött hosszú távú adatok megerősítették a Holoclar biztonságosságát, mivel a hatásossági arány fenntartása mellett nem fordult elő a gyógyszer alkalmazásához kapcsolódó nemkívánatos esemény. A hosszú távú vizsgálatban utánkövetett 4 beteg közül kettő kimenetele sikeres volt: 1 betegnél fennmaradt a HOLOCORE-ban észlelt sikeres kimenetel, és 1 pedig a keratoplastica után lett sikeres kimenetelű. A CNV kvadránsokban történő mérésén alapuló sikertelen kimenetelű másik két beteg közül az egyiket a vizsgáló klinikai értékelése sikeresnek ítélte, így a végső sikerességi arány 75% volt a vizsgáló általános megítélése szerint.

Gyermekek és serdülők

A HLSTM01 és HLSTM02 vizsgálatokba összesen öt 8–17 éves beteget vontak be. A mellékhatások profilja ezeknél a gyermekeknél és serdülőknél nem különbözött a felnőtt populációtól.

A HOLOCORE vizsgálatba négy, 6 és 13 év közötti beteget vontak be (2 fiú és 2 lány). Ezt a néhány beteget nem vonták be a hatásossági elemzésbe, de minden paraméter hasonló hatásossági szintet mutatott, mint amit a kezelt betegeknek általában megfigyeltek. A gyermekgyógyászati csoportban összesen 12 nemkívánatos esemény fordult elő, egyik sem minősült súlyosnak, 2-t a Holoclar-transzplantációhoz kapcsolódó sebészeti beavatkozással lehetséges összefüggésben állónak minősítettek, de egyik sem volt összefüggésben a Holoclar-ral.

A HOLOCORE-FU vizsgálatban a vizsgálatba bevont 2 gyermek (6 és 13 éves) hosszú távú adatai megerősítették a Holoclar biztonságosságát, mivel nem fordultak elő a gyógyszer alkalmazásához kapcsolódó nemkívánatos események. Ezeknél a betegeknek a hatásossági kimenetel sikertelen volt, megerősítve a HOLOCORE negatív eredményét rájuk vonatkozóan az 1 éves utánkövetés során. A HOLOCORE vizsgálatban kezelt másik két gyermekkel kapcsolatban, akik az 1. évben sikeres kimenetelűek voltak, és nem kerültek bevonásra az utánkövetési vizsgálatba, nem nyújtottak be hosszú távú információt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A készítmény helyileg ültetendő be.

A Holoclar természetéből és javallott klinikai alkalmazásából adódóan a hagyományos, felszívódást, biotranszformációt és eliminációt értékelő farmakokinetikai vizsgálatok nem értelmezhetők. A Holoclar-kezelést követő keratoplastica során a betegek szaruhártyájából vett minták immunhisztokémiai vizsgálata azt mutatta, hogy a beültetett őssejtek normál, többrétegű cornealis epitheliumréteget hoztak létre, amely nem vándorolt át a kötőhártyába vagy lefelé, és nem hatolt be a basalis ocularis struktúrákba.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai jellegű biztonsági adatok a humán autológ sejt kultúrák tumorgenezisének *in vitro* vizsgálatára korlátozódnak. A vizsgálatok során tanulmányozták a sejt kariotípusát, az adhéziótól független növekedést (sejtszaporodást lágy agaron), valamint a növekedésifaktor-függő proliferációt. Az *in vitro* vizsgálatok alapján nincs bizonyíték a felületi tapadást nem mutató, növekedésifaktor-független sejtszaporodásra, abnormális kariotípusra vagy immortalizációs eseményekre, amelyek tumorgenezist indukáló hatásra utalnának.

A Holoclar biztonságosságát a két retrospektív klinikai vizsgálat eredményei támasztják alá.

A hagyományos, nem klinikai jellegű, reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatok az autológ, felnőtt sejt készítmény természetéből és klinikai alkalmazásából adódóan nem tekinthetők relevánsnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

transzportmédiüm (Dulbecco által módosított Eagles-médiüm L-glutaminnal kiegészítve)
fibrinváza

6.2 Inkompatibilitások

A Holoclar-ral végzett hivatalos kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel a posztoperatív időszak alatt, a cornea epitheliumának teljes gyógyulásáig. Ez alól kivételt képeznek a közvetlen posztoperatív időszakban profilaxis céljából nem topicalisan alkalmazandó antibiotikumok és kortikoszteroidok.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 óra.

A Holoclar-t az elsődleges tartály kibontását követően 15 percen belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

15 °C–25 °C közötti hőmérsékleten tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

Tilos besugározni (pl. röntgensugárral)!

Tilos sterilizálni!

A baktérium-, gomba- és vírusfertőzésektől való védelem érdekében az elsődleges acéltartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

A Holoclar egyedi kezelési adagként, menetes kupakú tartályban kerül szállításra. Minden tartály 3,8 cm², transzportmédiümban lévő, fibrinvázra rögzített, autológ humán cornealis epitheliumot tartalmaz.

A tartály egy másodlagos műanyag tartályban található, amely egy lezárt, steril tasakba van helyezve. A lezárt tasak egy szervszállításra alkalmas, hőmérséklet-monitorral ellátott, nem steril, hőszigetelt dobozban van. Végül, a hőszigetelt doboz egy cipzárral záródó szállítótáskába kerül elhelyezésre.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Holoclar-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer biológiai anyagot tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Holoclar-ral történő munkavégzés közben.

A Holoclar kizárólag autológ beültetésre alkalmazható. A beültetés előtt gondosan ellenőrizni kell, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e a szállítási dokumentumon és a készítményt tartalmazó tartályon feltüntetett beteg-/donorazonosítónak.

Kerülni kell a Holoclar tartályának rázását, fejtetőre fordítását, vagy bármely más, a tartályra gyakorolt mechanikai ráhatást.

A Holoclar-t tilos sterilizálni! Alaposan meg kell vizsgálni, hogy a tartály és annak zárja nem sérült-e. Ha a Holoclar elsődleges tartálya sérült, a készítmény külleme megváltozott és/vagy szemcsék észlelhetők a készítményben, a készítményt tilos felhasználni, és vissza kell küldeni a gyártó részére. Ha a szigetelt dobozban található hőmérséklet-monitor nem a tárolási feltételeknek megfelelő hőmérsékletet jelez, forduljon a gyártóhoz.

További információkért olvassa el az oktatási anyagot.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

A Holoclar-ral való véletlen expozíció elkerülendő. Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Holoclar-ral esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A gyógyszer potenciálisan fertőzött biológiai anyagot tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert és a Holoclar-ral érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/987/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. február 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. február 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A készítmény biztonságos és hatásos alkalmazása érdekében az alábbi kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedések szükségesek:

Az egészségügyi szakemberek számára készült oktatási anyag, amely képzést nyújt a készítmény megfelelő alkalmazásáról és a kockázatok minimalizálásáról az alábbi kulcsfontosságú pontokat kiemelve:

- a betegek kiválasztása;
- a betegek követhetősége, azonosítók használata;

- biopszia, beültetés, és az azt követő ellátás;
- a benzalkónium-kloridot tartalmazó szemcseppek ellenjavallt alkalmazása;
- a Holoclar-kezeléssel egyidejűleg kerülni kell a topicalisan alkalmazott lidokain, illetve az adrenalin tartalmazó érzéstelenítők alkalmazását;
- a glaucoma és a blepharitis kockázata;
- a regiszterbe való beválogatás elősegítése;
- feltételezett mellékhatások bejelentése.

Az oktatási anyagnak tartalmaznia kell az Oktatói kézikönyvet és az oktatási programot is. Utóbbi annak tesztelésére szolgál, hogy az orvosok megfelelően elsajátították-e az oktatási anyagot.

Oktatási anyag betegek és/vagy gondozóik részére az alábbi kulcsfontosságú pontok leírásával:

- a benzalkónium-kloridot tartalmazó szemcseppek ellenjavallt alkalmazása;
- az antibiotikumokkal és kortikoszteroidokkal végzett, beültetés utáni kezelés mellékhatásai;
- a betegek tájékoztatása a regiszterről;
- feltételezett mellékhatások bejelentése.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK CIPZÁROS, LEZÁRHATÓ TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Holoclar 79 000–316 000 sejt/cm², szövettenyészet, élő szövet pótlására.

Össejtek tartalmazó, *ex vivo* tenyésztett, autológ, humán cornealis epitheliumsejtek.

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Ez a készítmény humán eredetű sejteket tartalmaz.

A Holoclar egy átlátszó, kör alakú lap, amelyen 300 000–1 200 000 életképes, autológ, humán cornealis epitheliumsejt (79 000–316 000 sejt/cm²) található, emellett átlagosan 3,5% (0,4–16%) limbalis össejtet, valamint össejt eredetű, átmeneti osztódó és terminálisan differenciált sejteket tartalmaz, transzportmédiumba helyezett, 2,2 cm átmérőjű fibrinrétegen.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Transzportmédium (Dulbecco által módosított Eagles-médium L-glutaminnal kiegészítve).
Fibrinváz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szövettenyészet, élő szövet pótlására.

Minden tartály 3,8 cm², transzportmédiumba merült, fibrinvázhoz rögzített autológ humán cornealis epitheliumot tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Beültetésre.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Potenciálisan fertőzött biológiai anyag.

Óvatosan kezelendő, kerülje a rázást, fejtetőre fordítást vagy más mechanikai ráhatást.

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: nap/hónap/év

Az alábbi időpontig: óra/perc (CET - közép-európai idő)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

15 °C–25 °C közötti hőmérsékleten tárolandó.

A baktérium-, gomba- és vírusfertőzésektől való védelem érdekében az elsődleges acéltartályt tartsa jól lezárva.

Nem fagyasztható!

Tilos sterilizálni!

Tilos besugározni (pl. röntgensugárral)!

Minden egyes tétel szervátültetéshez használt, szabályozott hőmérsékletű, hőszigetelt dobozban kerül szállításra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer potenciálisan fertőzött biológiai anyagot tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Holostem s.r.l., via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/987/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG TASAK (HARMADLAGOS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Holoclar 79 000–316 000 sejt/cm², szövettenyészet, élő szövet pótlására.
Össejteket tartalmazó, *ex vivo* tenyésztett, autológ, humán cornealis epitheliumsejtek.

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Ez a készítmény humán eredetű sejteket tartalmaz.
A Holoclar egy átlátszó, kör alakú lap, amelyen 300 000–1 200 000 életképes, autológ, humán cornealis epitheliumsejt (79 000–316 000 sejt/cm²) található, emellett átlagosan 3,5% (0,4–16%) limbalis össejtet, valamint össejt eredetű, átmeneti osztódó és terminálisan differenciált sejteket tartalmaz, transzportmédiumba helyezett, 2,2 cm átmérőjű fibrinrétegen.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Transzportmédiium (Dulbecco által módosított Eagles-médiium L-glutaminnal kiegészítve).
Fibrinváz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szövettenyészet, élő szövet pótlására.
Minden tartály 3,8 cm², transzportmédiumba merült, fibrinvázhoz rögzített autológ humán cornealis epitheliumot tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Beültetésre.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Potenciálisan fertőzött biológiai anyag.
Óvatosan kezelendő, kerülje a rázást, fejtetőre fordítást vagy más mechanikai ráhatást.
Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: nap/hónap/év

Az alábbi időpontig: óra/perc (CET – közép-európai idő)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

15 °C–25 °C közötti hőmérsékleten tárolandó.

A baktérium-, gomba- és vírusfertőzésektől való védelem érdekében az elsődleges acéltartályt tartsa jól lezárva.

Nem fagyasztható!

Tilos sterilizálni!

Tilos besugározni (pl. röntgensugárral)!

Minden egyes tétel szervátültetéshez használt, szabályozott hőmérsékletű, hőszigetelt dobozban kerül szállításra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer potenciálisan fertőzött biológiai anyagot tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Holostem s.r.l., via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/987/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy. sz.:

A beteg utó- és vezetékneve:

A beteg születési dátuma:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MENETES KUPAKÚ TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Holoclar

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

DÁTUM:

ÓRA: (időzóna)

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Holostem s.r.l.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Holoclar 79 000–316 000 sejt/cm², szövettanyészet, élő szövet pótlására.

Ex vivo tenyésztett őssejteket tartalmazó autológ humán cornealis epitheliumsejtek.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt alkalmazzák Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon sebészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről sebészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

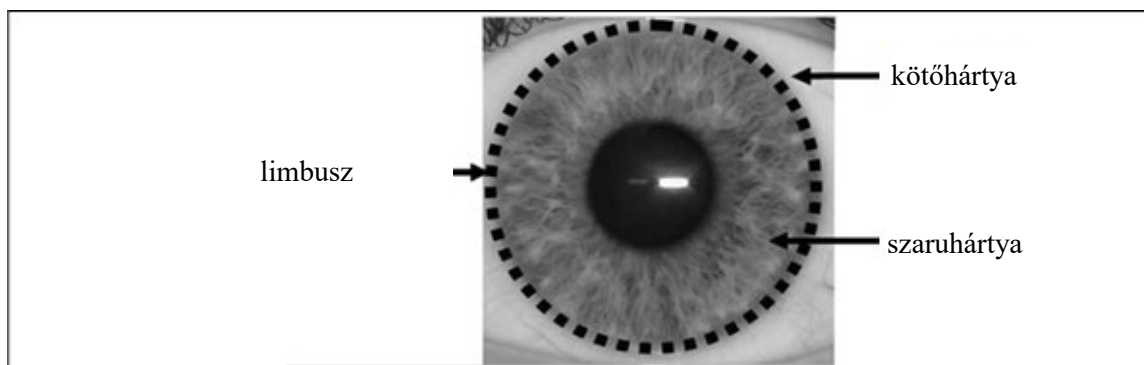
1. Milyen típusú gyógyszer a Holoclar, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Holoclar beültetése előtt
3. Hogyan ültetik be a Holoclar-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Holoclar-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Holoclar, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Holoclar egy olyan gyógyszer, amely a szaruhártya (a szem elülső, áttetsző része, amely a színes szivárványhártyát fedi) sérült sejtjeinek – köztük az úgynevezett limbális sejtek – helyettesítésére szolgál, amelyek normál esetben segítenek fenntartani a szem egészségét.

A Holoclar egy olyan réteg, amely az Ön saját sejtjeiből áll, amelyeket (*ex vivo* módon, vagyis a testen kívül) szaporítottak abból a mintából, amelyet biopsziának nevezett kisműtési eljárás során az Ön szemének úgynevezett limbális sejtjeiből vettek le. Minden egyes Holoclar készítmény egyedileg gyártott és egyszeri kezelésre szolgál, bár a kezeléseket meg is ismételhetők. A Holoclar előállításához használt sejtek úgynevezett autológ limbális sejtek:

- Az **autológ** azt jelenti, hogy az Ön saját sejtjeiből áll.
- A **limbusz** a szem egy része. Ez a szem szivárványhártyáját (íriszt) határoló perem. A képen látható, hogy a szem mely része a limbusz.
- A limbusz **limbális sejteket** tartalmaz, amelyek normál esetben segítenek fenntartani a szem egészségét. Egyes limbális sejtek **őssejtek**, amelyek képesek új sejteket létrehozni. Ezek az új sejtek helyettesíthetik a szem sérült sejtjeit.



A Holoclar-t a felnőtt betegek sérült szemfelszínének helyreállítása céljából ültetik be. A fizikai vagy kémiai égés következtében súlyosan sérült szemén számos heg alakulhat ki, és a limbusz is sérült lehet. A limbusz sérülése következtében nem történik meg a természetes gyógyulási folyamat, vagyis a szem sérülése soha nem fog megfelelően regenerálódni.

Néhány egészséges limbális sejt kinyerésével laboratóriumi körülmények között új, egészséges szövet növeszthető, a fibrin nevű fehérjéből létrehozott, vázként szolgáló rétegen. A sebész ezt a szövetréteget ülteti majd be a sérült szaruhártyába, segítve ezzel a szem természetes gyógyulását.

2. Tudnivalók a Holoclar beültetése előtt

Önnek nem ültethető be a Holoclar:

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, a szarvasmarha-szérumra vagy az egérsejtekre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Holoclar beültetése előtt beszéljen sebészével.

A Holoclar-t egyedileg készítik el, mindig az Ön saját sejtjeiből, és Önön kívül másnak nem ültethető be.

Ha Önnek heveny szemfertőzése van, a szeme bedagadt vagy vörös (gyulladt), akkor a kezelést el kell halasztani, amíg a szeme meg nem gyógyul.

A Holoclar készítéséhez két állati eredetű összetevőt használnak. Az egyik a szarvasmarhamagzatokból nyert szérum, amely segíti az Ön sejtjeinek szaporodását. A másik összetevő egy speciális, inaktivált egérsejt, amely a limbális sejtek osztódásához kell. Ha Ön allergiás bármelyik összetevőre, akkor az Ön esetében ez a készítmény nem alkalmazható (lásd fenn az „Önnek nem ültethető be a Holoclar” részben).

Amennyiben Önél fennáll az alábbi szembetegségek bármelyike, azt kezelni kell a gyógyszer alkalmazása előtt:

- rosszul záródó szemhéjak;
- a kötőhártya (a szem fehér része feletti védőréteg) hegesedése, olyan károsodással, amely miatt az a szemhéjak belső feléhez nő (a fornix – vagyis a kötőhártya-boltozat – megrövidül);
- a szem érzéktelenné válása a fájdalommal szemben (a szaruhártya vagy kötőhártya érzéketlensége vagy csökkent érzékenysége);
- a kötőhártya ránó a szaruhártyára (pterygium);
- súlyos szemszárazság.

Egyéb esetek, amikor a Holoclar nem alkalmazható

Még abban az esetben is megtörténhet, hogy nem kezelhetik a Holoclar-ral, ha a sebész már levette a gyógyszer elkészítéséhez szükséges kisméretű mintát az Ön limbális sejtjeiből (elvégezte a biopsziát). Ez akkor fordulhat elő, ha a biopsziás minta nem megfelelő a Holoclar elkészítéséhez, ha a sejtek nem szaporíthatók laboratóriumban, vagy a szaporított sejtek nem felelnek meg minden minőségi követelménynek. Ilyen esetben a sebész tájékoztatja Önt erről.

Gyermekek és serdülők

Eddig csak nagyon kevés gyermeket kezeltek, ezért korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a kezelés biztonságos-e gyermekek esetében, illetve, hogy mennyire hatékony.

Vese- és májproblémák

Kérjük, beszéljen sebészével a kezelés megkezdése előtt, ha Önnek máj- vagy vesebetegsége van.

Egyéb gyógyszerek és a Holoclar

Néhány szemcseppben benzalkónium-klorid nevű tartósítószer található. Ez az összetevő károsítja a Holoclar-t alkotó sejteket. Ne alkalmazzon benzalkónium-kloridot és/vagy más tartósítószer tartalmazó szemcseppeket. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a gyógyszerrel való kezelést el kell halasztani.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Holoclar-t műteti úton helyezik a szemébe, ami hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire. Ezért ne vezessen és ne kezeljen gépeket a Holoclar beültetését követően, egészen addig, amíg a sebész szerint az nem biztonságos. Körültekintően tartsa be ezeket az utasításokat.

3. Hogyan ültetik be a Holoclar-t

A Holoclar-t kizárólag sebész írhatja fel és ültetheti be, kórházi körülmények között.

A Holoclar-ral történő kezelés kétlépéses eljárás.

1. vizit: Biopszia elvégzése

Az első viziten a sebész elvégzi a biopsziát, vagyis eltávolít egy kevés, limbális sejteket tartalmazó szövetet az Ön szeméből. A biopszia előtt a sebész érzéstelenítés céljából szemcseppet cseppent a szemébe, majd elvégzi a biopsziás műtetet. A levett biopsziás mintát fogják használni a Holoclar elkészítéséhez. A biopsziát követően a sebész antibiotikumkúrát ír elő, hogy csökkentse a fertőzés esélyét.

A Holoclar elkészítése több hetet vesz igénybe.

2. vizit: A Holoclar beültetése

A második viziten a sebész az alábbiakat végzi majd el:

- érzésteleníti a szemét;
- eltávolítja a szaruhártya heges felszínét;
- kicseréli azt a Holoclar-ra.

A műtét napján a sebész érzésteleníti a szemét, majd az új szaruhártya szélét varratokkal rögzíti, hogy a Holoclar biztosan a helyén maradjon. A beültetést követően a szemhéjat három napig tapasszal kell lezárni, a szemet pedig 10–15 napra le kell kötni.

A műtét után több gyógyszert is felírnak Önnek, amelyek biztosítják a teljes gyógyulást: az antibiotikumok csökkentik a fertőzés esélyét, a szteroidok pedig csökkentik a duzzanatot és az

irritációt. **Nagyon** fontos, hogy a sebész által felírt minden gyógyszert beszedjen, ellenkező esetben előfordulhat, hogy a Holoclar nem fog működni.

Kérjük, hogy az ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatos további információkért minden felírt gyógyszer betegtájékoztatóját olvassa el.

A Holoclar beültetésével kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a sebészhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás a szemet érinti, és néhány a műtét vagy az azzal kapcsolatos gyógyszeres kezelés miatt alakul ki. A legtöbb mellékhatás enyhe, és a műtétet követő hetekben elmúlik.

A legsúlyosabb mellékhatások a szaruhártyát érintő problémák (erózió), valamint a szaruhártya kilyukadása a kezelés sikertelensége miatt, amelyek a Holoclar beültetését követő 3 hónapon belül alakulhatnak ki. Ilyen esetben forduljon sebészéhez.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- A Holoclar beültetésének helyén, a műtét helye körül kialakult vérzés;
- szaruhártya-problémák (erózió);
- megnövekedett nyomás a szemben (glaukóma);
- szemfájdalom;
- szaruhártya-gyulladás;
- szemhéjgyulladás (blefaritisz);
- a műtét miatti szemészeti szövődmények.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- Szembetegségek – a szemhéjak leragadása, bevérzett szemek, szemduzzanat és szemgyulladás, a szaruhártya kilyukadása, elvékonyodása és elhomályosodása, szemirritáció, a szemhéj elfordulása, a szempillák befelé irányuló növekedése, a pupilla tágulása és könnyezés;
- fényérzékenység;
- az implantátum körüli túlburjánzás (metaplázia);
- idegentestérzés a szemben;
- szaruhártya-fertőzés;
- kötőhártya-gyulladás;
- varratszakadás;
- ájulás;
- fejfájás;
- hányinger;
- hányás;
- a szemhéj bőrének vérzése;
- allergiás bőrgyulladás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről sebészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Holoclar-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legalább 15 °C-on és legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A műtétig tartsa a Holoclar-t az acéltartályban és a műanyag tasakban. Ez védelmet nyújt a baktériumfertőzésekkel szemben.

A Holoclar-t tilos besugározni vagy sterilizálni.

Mivel a gyógyszert műtéti eljárás során kell felhasználni, a kórházi személyzet felelős annak alkalmazása előtti és alatti megfelelő tárolásáért, illetve a megfelelő megsemmisítéséért.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Holoclar

- A készítmény hatóanyaga 300 000–1 200 000 élő szemsejt, amelyeknek átlagosan 3,5%-a összejt. A Holoclar négyzetcentiméterenként 79 000–316 000 sejtet tartalmaz.
- Két segédanyagot tartalmaz: az egyik a fibrin, egy áttetsző, vázként szolgáló réteg a Holoclar épségének megőrzése érdekében, a másik pedig az üvegben található és a sejtek tárolására szolgáló folyadék, amely aminosavakat, vitaminokat, sókat és szénhidrátokat tartalmaz, és amelynek neve Dulbecco által módosított Eagles-médium L-glutaminnal kiegészítve.

Milyen a Holoclar külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Holoclar egy sejtréteg, amely a szembe ültethető. A sejteket egy kisméretű, steril tartályban tartják életben. A gyógyszert több rétegnyi csomagolás védi a baktériumoktól, valamint ez biztosítja, hogy a Holoclar hőmérséklete 36 órán át stabil maradjon, amennyiben a tasakot szobahőmérsékleten (15 – 25 °C között) tárolják.

Minden tasak egyedi kezelési adagot tartalmaz, amely elég a szaruhártya lefedéséhez.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100,

Modena, 41125,

Olaszország

Telefonszám: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Holoclar-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer humán cornealis epitheliumsejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Holoclar-ral történő munkavégzés közben.

Előkészítés az alkalmazás előtt

A Holoclar egy beültetésre kész, fejlett terápiás gyógyszerkészítmény.
A Holoclar-t megfelelően képzett és képesített sebésznek kell beültetnie.

Alkalmazás

Beültetés

A Holoclar kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. A Holoclar-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén feltüntetett adatok és a gyártási szám nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

A Holoclar-t aszeptikus körülmények között kell alkalmazni. Limbalis peritomiát alkalmazva a kötőhártya alá kell jutni, majd a cornealis fibrovascularis szövet kimetszésével elő kell készíteni a sérült területet. Ezt követően a tenyésztett szövetet a leválasztott kötőhártya alá kell beilleszteni. A beültetendő lap kilógó részeit le kell vágni, a széleit pedig be kell fedni a kötőhártyával, vicryl vagy selyem 8/0 varróanyagot használva, 2-3 öltés (varrat) segítségével, a lézió fizikai lezárása, illetve az implantátum rögzítése céljából. A beültetés helye felett a szemhéjakat Steri-strip ragasztószalag segítségével zárva kell tartani.

A Holoclar beültetése általában topicalis retrobulbaris vagy parabulbaris érzéstelenítés mellett végzendő. Másfajta érzéstelenítés is alkalmazható a sebész belátása szerint, kivéve lidokain hatóanyagú helyi érzéstelenítés vagy adrenalint tartalmazó érzéstelenítők alkalmazását, melyeket el kell kerülni.

A Holoclar együttes alkalmazása benzalkónium-kloridot és/vagy egyéb tartósítószerrel tartalmazó szemcseppekkel nem javasolt.

A Holoclar alkalmazása antibiotikumok és kortikoszteroidok alkalmazásával jár együtt. A beültetést követően megfelelő adagolási rendű, topicalis és szisztémás gyulladásgátló és profilaktikus antibiotikum-kezelés szükséges.

A beültetést követően a beteget megfelelő rendszerességgel monitorozni kell.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Holoclar-ral esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell dekontaminálni.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Holoclar-ral érintkezésbe kerülő anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.