

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Holoclar 79 000 - 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup> di tessuto vivente da coltura di cellule

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### **2.1 Descrizione generale**

Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex vivo* e contenenti cellule staminali.

### **2.2 Composizione qualitativa e quantitativa**

Holoclar consiste in un foglio circolare trasparente formato da 300 000-1 200 000 cellule epiteliali corneali umane autologhe vitali (79 000 - 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup>), che includono in media il 3,5 % (0,4 - 16 %) di cellule staminali limbari, di cellule transitoriamente amplificate e di cellule terminalmente differenziate, derivate da cellule staminali, fissate su un supporto di fibrina del diametro di 2,2 cm e conservate nel mezzo di trasporto.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Tessuto vivente da coltura di cellule.  
Foglio trasparente circolare.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a severo (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e severa compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la biopsia sono necessari almeno 1 - 2 mm<sup>2</sup> di tessuto limbare non danneggiato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Holoclar deve essere somministrato da un chirurgo opportunamente addestrato e qualificato ed è limitato al solo uso ospedaliero.

#### Posologia

Questo medicinale è destinato al solo uso autologo.

La quantità di cellule da somministrare dipende dalla dimensione (superficie in cm<sup>2</sup>) della superficie corneale.

Ogni preparazione di Holoclar contiene una dose di trattamento singola con un numero di cellule sufficiente a coprire l'intera superficie corneale. La dose raccomandata di Holoclar è di 79 000 - 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup>, che corrispondono a 1 cm<sup>2</sup> di prodotto per cm<sup>2</sup> di difetto. Ogni preparazione di Holoclar è destinata a un solo trattamento. Il trattamento può essere ripetuto se il medico curante lo ritiene indicato.

La somministrazione deve essere seguita da un appropriato programma di trattamento con antibiotici e antinfiammatori, come raccomandato dal medico (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

I dati sull'uso di Holoclar nei pazienti anziani sono limitati. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### *Compromissione epatica e renale*

Non sono disponibili dati sull'uso di Holoclar in pazienti con compromissione epatica e renale.

#### *Popolazione pediatrica*

I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di Holoclar nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni sono limitati. I dati attualmente disponibili sono illustrati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Modo di somministrazione

Per impianto.

Prima della somministrazione, è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sull'etichetta di Holoclar e sulla documentazione allegata.

I dettagli tecnici completi delle procedure associate all'uso di Holoclar sono forniti nel materiale educativo.

#### *Biopsia*

Per la produzione di Holoclar, è necessaria una biopsia di 1-2 mm<sup>2</sup> di tessuto limbare non danneggiato. La biopsia viene effettuata in anestesia locale. L'occhio è sottoposto a lavaggio della superficie con una soluzione salina bilanciata sterile per irrigazione oculare, seguito da distacco della congiuntiva dal limbo per esporre il sito da cui verrà prelevato il campione di cornea. Per rimuovere il tessuto per la biopsia viene praticata un'incisione di 2 x 2 mm.

La biopsia viene inserita nella provetta sterile fornita, contenente il mezzo per il trasporto. Il produttore deve ricevere la biopsia entro 24 ore dal momento del prelievo.

#### Trattamento post-biopsia

Dopo la biopsia, deve essere somministrato un trattamento antibiotico profilattico appropriato.

In alcuni casi è possibile che le cellule staminali limbari del paziente non siano espandibili o che i criteri di rilascio non siano soddisfatti a causa di scarsa qualità della biopsia, caratteristiche del paziente o problemi di fabbricazione. Può quindi accadere che Holoclar non possa essere consegnato. Il chirurgo sarà informato appena possibile nel corso del procedimento e dovrà quindi scegliere un trattamento alternativo per il paziente.

### *Impianto*

Holoclar è destinato solo all'uso nella rigenerazione autologa delle cellule staminali limbari, in linea con l'indicazione terapeutica approvata, e deve essere somministrato in condizioni asettiche insieme a peritomia limbare, rimozione della congiuntiva ed escissione del tessuto fibrovascolare della cornea in preparazione del letto lesionato. In seguito, il tessuto coltivato viene inserito sotto la congiuntiva rimossa. L'innesto in eccesso viene tagliato e il bordo coperto con la congiuntiva applicando 2 o 3 punti (suture) di vicryl o seta 8/0 al fine di formare un sigillo fisico della lesione e fissare l'impianto. Le palpebre vengono generalmente tenute chiuse sopra l'innesto con un cerotto steri-strip. Holoclar viene generalmente impiantato in anestesia topica retrobulbare o parabulbare. A discrezione del medico possono essere utilizzate altre procedure anestesologiche, ad esclusione dell'uso di anestesia locale a base di lidocaina o di altri anestetici contenenti adrenalina.

### Trattamento post-operatorio

Dopo l'impianto, deve essere somministrato un trattamento antinfiammatorio topico e sistemico e antibiotico profilattico.

Il regime raccomandato è il seguente: dal giorno dell'intervento e per le 2 settimane successive devono essere somministrati ogni giorno doxiciclina 100 mg compresse due volte al giorno (o amoxicillina 500 mg due volte al giorno) e prednisone per via orale alla dose giornaliera di 0,5 mg / kg (fino a una dose massima di 25 mg). Dopo 2 settimane la somministrazione di antibiotici sistemici deve essere interrotta e la dose giornaliera di prednisone ridotta a 0,25 mg / kg (massimo 12,5 mg) al giorno per 1 settimana, poi a 0,125 mg / kg (massimo 5,0 mg) al giorno per la settimana successiva e quindi sospesa.

Due settimane dopo l'intervento, deve essere avviato un trattamento corticosteroidico topico con desametasone collirio 0,1 % senza conservanti, 1 goccia tre volte al giorno per 2 settimane, ridotto a 1 goccia due volte al giorno per 1 settimana e 1 goccia una volta al giorno per un'ulteriore settimana. Il trattamento con corticosteroidi topico può essere mantenuto in caso di infiammazione oculare persistente.

L'impianto deve essere seguito da un programma di monitoraggio appropriato.

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, la somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale e lo smaltimento di Holoclar, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al siero bovino e alle cellule 3T3-J2 murine.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

I requisiti della tracciabilità dei medicinali di terapia avanzata a base di cellule devono essere applicati. Al fine di assicurare la tracciabilità, il nome del medicinale, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dalla data di scadenza del prodotto.

#### Uso autologo

Holoclar è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in alcun caso, essere somministrato ad altri pazienti. Holoclar non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e il numero del lotto non corrispondono all'identità del paziente.

#### Reazioni di ipersensibilità

Holoclar contiene fibroblasti murini 3T3 irradiati in modo letale e può contenere tracce di siero bovino fetale. I pazienti con sensibilità nota al siero murino o bovino fetale non devono essere trattati (vedere paragrafo 4.3).

### Trasmissione di un agente infettivo

Holoclar può contenere materiale biologico potenzialmente infetto. Sebbene la sterilità e la presenza di micoplasmi di Holoclar siano testate, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Holoclar devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

### Precauzioni d'impiego

Deve essere effettuata una valutazione completa del paziente tenendo in considerazione non solo il bisogno clinico del candidato, ma anche le alterazioni biologiche e patofisiologiche del letto ricevente, per definire i tempi di qualsiasi procedura e consentire il corretto attecchimento e crescita delle cellule staminali del tessuto vivente che costituisce Holoclar. Interventi chirurgici concomitanti devono essere esclusi e anticipati o rimandati rispetto all'impianto di Holoclar.

Malposizione concomitante delle palpebre, cicatrici congiuntivali con accorciamento del fornice, anestesia corneale e/o anestesia congiuntivale o ipoestesia severa, pterigio e occhio molto secco sono potenziali fattori complicanti. I problemi oculari concomitanti devono essere corretti prima dell'impianto di Holoclar.

L'uso topico di lidocaina o di anestetici contenenti adrenalina deve essere evitato in qualsiasi fase del trattamento con Holoclar.

Il trattamento di pazienti con infiammazioni o infezioni oculari acute deve essere rimandato fino a guarigione documentata, in quanto l'infiammazione può compromettere il successo del trattamento.

L'uso concomitante di Holoclar con colliri contenenti cloruro di benzalconio e/o altri conservanti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

La procedura di somministrazione di Holoclar include l'uso di antibiotici e corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2). Per le informazioni di sicurezza rilevanti, i medici devono consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'uso concomitante di lidocaina topica o di anestetici contenenti adrenalina deve essere evitato poiché tali anestetici riducono l'efficienza della formazione di colonie.

I colliri contenenti cloruro di benzalconio e/o altri conservanti devono essere evitati. Il cloruro di benzalconio (così come gli altri composti quaternari dell'ammonio) è citotossico e i colliri contenenti tale conservante possono danneggiare l'epitelio corneale, in particolare lo strato basale proliferativo, esposto durante la procedura di impianto. Altri agenti citotossici devono essere evitati.

Non sono state segnalate interazioni tra Holoclar e il trattamento post-biopsia/post-intervento suggerito al paragrafo 4.2.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Holoclar in donne in gravidanza.

Non sono disponibili studi di tossicità riproduttiva sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, e alla luce della necessità di un trattamento farmacologico post-operatorio, è preferibile evitare l'uso di Holoclar durante la gravidanza.

#### Allattamento

A scopo precauzionale, l'impianto di Holoclar non è raccomandato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici degli effetti di Holoclar sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Holoclar compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa della natura chirurgica della procedura alla base dell'impianto. In seguito a trattamento con Holoclar, quindi, la guida di veicoli e l'uso di macchinari devono essere differiti e i pazienti devono seguire i consigli del proprio medico curante.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi sono perforazione corneale e cheratite ulcerativa, che possono verificarsi entro 3 mesi dall'impianto di Holoclar e sono correlate allo scarso attecchimento delle cellule staminali corneali, e sincope vasovagale, che si verifica il primo giorno dopo l'intervento a causa del dolore oculare. Le reazioni avverse più comuni sono patologie dell'occhio. Le reazioni che si sono verificate più frequentemente in relazione alla procedura chirurgica sono state dolore oculare (4,0%), difetti epiteliali della cornea (3,4%) ed emorragia congiuntivale (2,2%); quest'ultima compare soprattutto il primo giorno dopo l'intervento e tende nella maggior parte dei casi ad essere di lieve entità e a scomparire entro alcuni giorni senza alcun trattamento.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse verificatesi nei pazienti a cui è stato impiantato Holoclar negli studi clinici e nella esperienza post marketing sono riportate nella tabella.

Per classificare le reazioni avverse in base alla loro frequenza sono usate le seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione della cornea, congiuntivite	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Sincope vasovagale, cefalea	Non comune
Patologie dell'occhio	Emorragia della congiuntiva, emorragia oculare, difetto epiteliale della cornea, abrasione/erosione della cornea, glaucoma/aumento della pressione intraoculare, cheratite / cheratite ulcerativa, blefarite, dolore oculare	Comune
	Aderenza congiuntivale, granuloma congiuntivale, iperemia congiuntivale, edema	Non comune

	corneale, perforazione della cornea, assottigliamento della cornea, opacità corneale, ipertrofia della cornea, infiammazione oculare, ifema, irritazione oculare, fotofobia, entropion, trichiasi, midriasi, lacrimazione aumentata	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Emorragia sottocutanea, dermatite allergica	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Metaplasia dell'impianto, stravasamento in sede di impianto, sensazione di corpo estraneo	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Complicazioni chirurgica dell'occhio	Comune
	Innesto non riuscito, rottura di sutura, difetto epiteliale corneale persistente, vomito procedurale	Non comune

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dolore oculare (4,0%) e difetto epiteliale della cornea (3,4 %) sono state le reazioni avverse singole più comuni non correlate alla procedura chirurgica. Il glaucoma (1,9 %) è stata la reazione avversa più comune correlata al trattamento con corticosteroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Le segnalazioni di glaucoma includono reazioni avverse relative alla pressione intraoculare.

#### Popolazione pediatrica

Non vi sono informazioni sulla sicurezza di Holoclar nei bambini di età inferiore ai 5 anni e sono disponibili solo informazioni limitate in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni. Nei pazienti pediatrici inclusi negli studi HLSTM01 (età 13, 14 e 16 anni), HLSTM02 (età 8 e 14 anni) e HOLOCORE (età da 6 a 13 anni), il profilo delle reazioni avverse non è stato diverso da quello della popolazione adulta.

#### Anziani

Esistono solo informazioni limitate sui pazienti anziani (n=16, >65 anni) e molto anziani (n=4, 75-84 anni).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche:**

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri oftalmologici, codice ATC: S01XA19

### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il meccanismo d'azione di Holoclar consiste nella sostituzione dell'epitelio corneale e delle cellule staminali limbari perse in pazienti il cui tessuto limbare è stato distrutto da ustioni dell'occhio. Durante il processo di riparazione corneale, le cellule staminali somministrate hanno lo scopo di moltiplicarsi simmetricamente e asimmetricamente, producendo differenziazione e migrazione per rigenerare l'epitelio corneale, oltre a mantenere una riserva di cellule staminali che possano continuamente rigenerare l'epitelio corneale.

Non sono stati condotti studi farmacodinamici convenzionali con Holoclar.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza del medicinale sono state valutate in tre studi retrospettivi, di serie di casi, non randomizzati e non controllati (HLSTM01, HLSTM02 e HLSTM04) raccogliendo tutte le informazioni cliniche da tutti i pazienti trattati dalla documentazione di origine disponibile con un follow-up fino a 10 anni. L'efficacia e la sicurezza di Holoclar sono state valutate anche in uno studio prospettico interventistico, multinazionale, multicentrico, in aperto, non controllato (HLSTM03 o HOLOCORE) che ha coinvolto un totale di 80 pazienti e nel suo follow-up a lungo termine (HOLOCORE FOLLOW-UP o HOLOCORE-FU).

Lo studio pivotal HLSTM01 era uno studio clinico retrospettivo multicentrico, di serie di casi, non controllato, non randomizzato, condotto per valutare la potenziale efficacia e sicurezza di Holoclar in un gruppo di 106 pazienti di entrambi i sessi, che presentavano un deficit di cellule staminali limbari (*Limbal stem cell deficiency*, LSCD) da moderato a severo, dovuto a ustioni oculari. Il LSCD da moderato a severo è stato definito in base all'invasione di almeno due quadranti della superficie corneale da parte di nuovi vasi superficiali.

In totale 104 pazienti, di età compresa tra 13 e 79 anni (media 46,8 anni), sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria. Al momento della somministrazione del prodotto, la durata media della malattia a partire dalla lesione era di 18 anni (mediana 10 anni), il 99 % dei pazienti presentava un'opacità corneale e il 90 % di essi presentava una compromissione severa della vista (1/10 o meno sulla tabella di Snellen). Il successo della procedura è stato valutato in base alla presenza di un epitelio corneale stabile (cioè, all'assenza di difetti epiteliali) senza recidiva significativa di neovascolarizzazione (non più di un quadrante senza coinvolgimento centrale della cornea) 12 mesi dopo l'intervento. In totale, sono stati riportati 75 (72,1 %) trattamenti con esito positivo. Questi risultati sono stati confermati da un'analisi di sensibilità, nella quale la neovascolarizzazione superficiale è stata valutata da un esaminatore indipendente a partire da fotografie in cieco degli occhi dei pazienti scattate prima e dopo l'impianto di Holoclar.

Come valutazioni di efficacia secondarie sono stati utilizzati altri parametri clinicamente rilevanti.

La percentuale di pazienti con sintomi (dolore, bruciore o fotofobia) si è ridotta in modo significativo da prima dell'intervento (40 pazienti con almeno un sintomo; 38,5 %) a un anno dopo la procedura (12 pazienti; 11,5 %).

Cinquantuno pazienti (49,0 %) hanno presentato un miglioramento dell'acuità visiva di almeno una riga sulla tabella di Snellen (o di una categoria per i casi severamente compromessi). La percentuale di pazienti in cui l'acuità visiva è migliorata era superiore in caso di assenza di cicatrizzazione dello stroma corneale (15/18 pazienti, 83,3 %) che in caso di presenza di cicatrizzazione (36/81 pazienti, 44,4 %). Quando i valori categorici di acuità visiva sono stati convertiti nel logaritmo dell'angolo minimo di risoluzione (LogMAR), il 47 % dei casi (40 su 85 con valori non mancanti) ha presentato un miglioramento pari o superiore a 3 equivalenti di righe di Snellen.

Cinquantasette pazienti sono stati sottoposti a cheratoplastica dopo l'uso del prodotto, con un tasso di successo del 42,1 % (N=24) un anno dopo il trapianto di cornea (cioè con un epitelio corneale stabile senza recidiva significativa di neovascolarizzazione).



Lo studio pivotal HOLOCORE era uno studio clinico interventistico multinazionale, multicentrico, prospettico, in aperto, non controllato, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Holoclar per il ripristino dell'epitelio corneale in pazienti con LSCD da moderata a severa dovuta a ustioni oculari. Lo studio ha incluso un totale di 76 adulti e 4 pazienti pediatrici di entrambi i sessi. I pazienti pediatrici sono stati inclusi per la valutazione della sicurezza.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti con successo del trapianto a 12 mesi dal primo trattamento. Il successo del trapianto è stato giudicato come positivo da valutatori indipendenti sulla base di immagini 2D nel 41% dei pazienti adulti con risultati valutabili un anno dopo il primo trattamento, mentre il 57,8% dei pazienti ha riscontrato una riduzione del grado di neovascolarizzazione corneale superficiale nello stesso periodo di tempo.

La percentuale di pazienti che ha riscontrato successo nel trapianto e altri miglioramenti, secondo il giudizio degli sperimentatori del centro clinico mediante valutazione clinica e strumentale diretta dei pazienti, è stata superiore a quella dei valutatori indipendenti sulle immagini; in particolare, gli sperimentatori del centro clinico hanno giudicato positivo il risultato complessivo del trattamento nel 77,0% dei pazienti e l'82% dei pazienti non presentava difetti epiteliali.

Inoltre, il successo del trapianto giudicato da valutatori indipendenti è stato più elevato se valutato secondo le linee guida Global Consensus pubblicate, con il 50,9% dei pazienti con esito favorevole. Allo stesso modo, il miglioramento nella stadiazione dell'LSCD secondo le linee guida pubblicate Global Consensus è stato superiore (60,9%) rispetto alla percentuale valutata utilizzando il metodo dei quadranti (il 57,8% dei pazienti ha riscontrato una riduzione del grado di neovascolarizzazione corneale superficiale secondo i valutatori indipendenti).

Alla visita finale, l'82% dei pazienti che si sono presentati non presentavano difetti epiteliali, il 49,2% aveva una normale iperemia limbare e il 44,3% aveva una sensibilità corneale normale. I sintomi della LSCD di lunga data sono migliorati, il 75,4% dei pazienti non presentava bruciore e il 78,7% non ha riferito più presenza di dolore. La visione generale ha avuto un miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) della "Best Corrected Visual Acuity" (BCVA) in tutti i momenti di osservazione dello studio, mentre lo stato di salute generale è stato complessivamente mantenuto.

I pazienti con attecchimento di Holoclar riuscito al termine dello studio HOLOCORE (esito un anno dopo l'impianto di Holoclar) sono entrati nello studio HOLOCORE-FU progettato per stabilire la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine dell'impianto di Holoclar e per confermare il beneficio fino a sei anni dal trattamento. L'efficacia è stata mantenuta durante l'intero periodo di follow-up, con un successo minimo del 60,0% a un anno dal trapianto (giorno 1 dello studio HOLOCORE-FU) fino a un massimo del 100% a sei anni dal trapianto (giorno 1800 dello studio HOLOCORE -Studio FU). Per la valutazione della sicurezza e della tollerabilità a lungo termine, gli eventi avversi sono stati raggruppati per gli studi principale e di follow-up per garantire anche l'identificazione di potenziali schemi nel profilo di sicurezza nel corso di un follow-up esteso. Nello studio di follow-up non si è verificato alcun nuovo evento avverso severo; è stato segnalato 1 caso di opacità corneale correlato a Holoclar.

Inoltre, due anni dopo l'impianto di Holoclar, i pazienti sottoposti a cheratoplastica hanno mostrato una positiva riuscita del trapianto di cornea: 85,7% ( $n/N = 12/14$ ) se la valutazione si basava sul metodo dei quadranti e 93,3% ( $n/N = 14/15$ ) quando l'indicatore di successo si basava sul giudizio clinico complessivo dello sperimentatore.

I risultati dello studio dimostrano anche la sinergia tra ACLSCT con Holoclar e cheratoplastica nel trattamento della LSCD.

### Anziani

Lo studio HLSTM01 ha arruolato in totale 7 pazienti (6,7 % della popolazione dello studio) di età al basale pari o superiore a 65 anni, 7 pazienti (24,1 %) erano stati in origine inclusi nello studio HLSTM02 e 6 pazienti (8,2%) sono stati inclusi in HOLOCORE. Anche se limitati dal basso numero di soggetti, i dati di questi studi hanno mostrato un tasso di successo e un livello di efficacia simile a quello osservato nei pazienti trattati in generale.

I dati a lungo termine raccolti nello studio HOLOCORE-FU hanno confermato la sicurezza di Holoclar poiché non si sono verificati eventi avversi correlati mentre la percentuale di efficacia è stata mantenuta. Due dei 4 pazienti seguiti nello studio a lungo termine hanno avuto un esito positivo: 1 ha mantenuto il successo come in HOLOCORE e 1 ha ottenuto un successo dopo la cheratoplastica. Tra gli altri due con esito di fallimento in base alla misurazione della CNV nei quadranti, uno è stato giudicato positivo dalla valutazione clinica dello sperimentatore, per una percentuale di successo finale del 75% secondo il giudizio complessivo dello sperimentatore.

#### Popolazione pediatrica

Gli studi HLSTM01 e HLSTM02 hanno arruolato un totale di cinque pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni. Il profilo delle reazioni avverse in questi pazienti pediatrici non è risultato diverso da quello della popolazione adulta.

Lo studio HOLOCORE ha arruolato 4 pazienti di età compresa tra 6 e 13 anni (2 maschi e 2 femmine). Questi pochi pazienti non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia, ma tutti i parametri hanno mostrato un livello di efficacia simile a quello osservato complessivamente nei pazienti trattati. Nel gruppo pediatrico si sono verificati complessivamente 12 eventi avversi, nessuno considerato grave, 2 giudicati possibilmente correlati alla procedura chirurgica associata al trapianto di Holoclar ma nessuno a Holoclar.

I dati a lungo termine raccolti nello studio HOLOCORE-FU sui 2 soggetti pediatrici (6 e 13 anni) inclusi nello studio hanno confermato la sicurezza di Holoclar poiché non si sono verificati eventi avversi correlati. L'esito di efficacia per questi pazienti non è stato positivo, confermando per loro il risultato negativo nello studio HOLOCORE al follow-up di 1 anno. Non sono state fornite informazioni a lungo termine sugli altri due pazienti pediatrici trattati nello studio HOLOCORE con esito positivo a 1 anno e non arruolati nello studio di follow-up.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il prodotto viene impiantato localmente.

La natura e l'uso clinico previsto di Holoclar sono tali che non sono applicabili studi farmacocinetici convenzionali su assorbimento, biotrasformazione ed eliminazione. L'analisi immunoistochimica della cornea asportata da pazienti sottoposti a cheratoplastica dopo trattamento con Holoclar ha dimostrato che le cellule staminali trapiantate generano uno strato normale di epitelio corneale stratificato, che non migra nella congiuntiva o verso il basso né invade le strutture oculari basali.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di sicurezza si sono limitati a test in vitro di tumorigenicità delle colture umane di cellule autologhe. Questi test hanno incluso analisi del cariotipo cellulare, crescita indipendente dall'adesione (crescita cellulare su agar molle) e proliferazione dipendente dal fattore di crescita. Gli studi in vitro non hanno rivelato alcuna evidenza di crescita indipendente dall'ancoraggio, dai fattori di crescita, cariotipo anomalo o eventi di immortalizzazione, indicativa di potenziale tumorigenico.

La sicurezza di Holoclar è dimostrata dai risultati ottenuti dai due studi clinici retrospettivi.

Studi preclinici convenzionali di tossicità della riproduzione e dello sviluppo non sono ritenuti rilevanti, vista la natura e l'uso clinico previsto del prodotto autologo, a base di cellule adulte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mezzo di trasporto (mezzo di Eagle modificato da Dulbecco, integrato con L-glutamina).  
Supporto di fibrina.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono stati condotti studi formali di compatibilità con Holoclar, per cui questo medicinale non deve essere usato con altri medicinali durante il periodo post-chirurgico finché l'integrità dell'epitelio corneale non è stata completamente ripristinata. Eccezioni sono rappresentate da antibiotici non topici per la profilassi e corticosteroidi durante l'immediato periodo post operatorio.

### **6.3 Periodo di validità**

36 ore.

Holoclar deve essere applicato non oltre 15 minuti dopo l'apertura del confezionamento primario.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare tra 15° C e 25° C.

Non refrigerare o congelare.

Non irradiare (ad es. con raggi X).

Non sterilizzare.

Tenere il contenitore primario in acciaio ben chiuso per proteggere il medicinale da contaminazioni batteriche, fungine e virali.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

Holoclar è fornito come dose di trattamento singola contenuta in un contenitore con tappo a vite. Ogni contenitore contiene 3,8 cm<sup>2</sup> di epitelio corneale umano autologo fissato su un supporto di fibrina e coperto con un mezzo di trasporto.

Il contenitore è inserito in un contenitore secondario in plastica che è a sua volta posto in un sacchetto di plastica sterile sigillato. Il sacchetto sigillato è posto all'interno di una scatola per il trasporto di organi non sterile, isolata termicamente, dotata di monitoraggio della temperatura. Infine, la scatola isolata termicamente è inserita per il trasporto in un sacchetto richiudibile con cerniera.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Holoclar deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, infrangibili e a prova di perdita.

Questo medicinale contiene materiale biologico. Gli operatori sanitari che manipolano Holoclar devono prendere le opportune precauzioni (indossando guanti, abbigliamento protettivo e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Holoclar è destinato al solo uso autologo. Prima dell'impianto, deve essere attentamente verificato che il nome del paziente corrisponda all'identificazione del paziente/donatore sulla documentazione di spedizione e sul contenitore del prodotto.

Evitare di agitare, capovolgere o esercitare altri stress meccanici sul contenitore di Holoclar.

Holoclar non deve essere sterilizzato. Il contenitore e la chiusura devono essere ispezionati visivamente con attenzione per identificare eventuali difformità. Se il contenitore primario di Holoclar è danneggiato, l'aspetto visivo del prodotto è compromesso e/o vengono identificati particolati visibili, non usare il prodotto e restituirlo al produttore. Se la temperatura monitorata nella scatola isolata devia dalle condizioni di conservazione previste, contattare il produttore.

Vedere il materiale educativo per ulteriori informazioni.

#### Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

L'esposizione accidentale a Holoclar deve essere evitata. In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Holoclar devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

#### Precauzioni da adottare per lo smaltimento del medicinale

Questo medicinale contiene materiale biologico potenzialmente infetto. Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Holoclar (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/987/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17/02/2015  
Data del rinnovo più recente: 22/02/2024

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
      PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
      LOTTI**
  
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
      UTILIZZO**
  
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
      DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN  
      COMMERCIO**
  
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
      L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Le seguenti misure aggiuntive di minimizzazione del rischio sono necessarie per l'uso sicuro ed efficace del prodotto:

Materiale educativo per operatori sanitari che fornisca una preparazione all'uso appropriato del prodotto e alla minimizzazione dei rischi e che si concentri sui seguenti elementi chiave:

- Selezione dei pazienti
- Tracciabilità dei pazienti e utilizzo di identificatori
- Biopsia, impianto e cure di follow-up

- Controindicazioni all'uso di colliri contenenti benzalconio cloruro
- Deve essere evitato l'uso concomitante di lidocaina per uso topico o di anestetici contenenti adrenalina
- Rischio di glaucoma e blefarite
- Incoraggiamento ad arruolare pazienti nel registro
- Segnalazione degli effetti indesiderati sospetti

Il materiale educativo deve includere anche un Manuale educativo e un programma di formazione che deve prevedere la verifica della comprensione da parte dei medici delle informazioni fornite.

Materiale educativo per pazienti e/o caregiver che si concentri sui seguenti elementi chiave:

- Controindicazioni all'uso di colliri contenenti benzalconio cloruro
- Effetti indesiderati del trattamento post-trapianto con antibiotici e corticosteroidi
- Informazioni per i pazienti relative al registro
- Segnalazione degli effetti indesiderati sospetti

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SACCHETTO RICHIUDIBILE CON CERNIERA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Holoclar 79 000 - 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup> di tessuto vivente da coltura di cellule.

Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex vivo* e contenenti cellule staminali.

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Questo prodotto contiene cellule di origine umana.

Holoclar consiste in un foglio circolare trasparente formato da 300 000 - 1 200 000 cellule epiteliali corneali umane autologhe vitali (79 000 - 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup>), che includono in media il 3,5 % (0,4 - 16 %) di cellule staminali limbari, di cellule transitoriamente amplificate e di cellule terminalmente differenziate, derivate da cellule staminali, fissate su un supporto di fibrina del diametro di 2,2 cm e conservate nel mezzo di trasporto.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mezzo di trasporto (mezzo di Eagle modificato da Dulbecco, integrato con L-glutammina).  
Supporto di fibrina.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Tessuto vivente da coltura di cellule. Ogni contenitore contiene 3,8 cm<sup>2</sup> di epitelio corneale umano autologo fissato su un supporto di fibrina e immerso in un mezzo di trasporto.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per uso singolo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per impianto.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Materiale biologico potenzialmente infetto.

Manipolare con cura, evitare di agitarlo, capovolgerlo o di esercitare altri stress meccanici.

Solo per uso autologo.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: Giorno / Mese / Anno  
Alle: Ore / Minuti (CET)

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare tra 15° C e 25° C.  
Tenere il contenitore primario in acciaio ben chiuso per proteggere il medicinale da contaminazioni batteriche, fungine e virali.  
Non congelare.  
Non sterilizzare.  
Non irradiare (ad es. con raggi X).  
Ogni lotto è spedito in una scatola per trapianto d'organi isolata termicamente, a temperatura controllata.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Questo medicinale contiene materiale biologico potenzialmente infetto. Il medicinale non utilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di rifiuti di materiali di derivazione umana.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/987/001

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Non pertinente.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

<Non pertinente.>

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SACCHETTO DI PLASTICA (TERZIARIO)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Holoclar 79 000 – 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup> di tessuto vivente da coltura di cellule.

Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex vivo* e contenenti cellule staminali.

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Questo prodotto contiene cellule di origine umana.

Holoclar consiste in un foglio circolare trasparente formato da 300 000 – 1 200 000 cellule epiteliali corneali umane autologhe vitali (79 000 – 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup>), che includono in media il 3,5 % (0,4 - 16 %) di cellule staminali limbari, di cellule transitoriamente amplificate e di cellule terminalmente differenziate, derivate da cellule staminali, fissate su un supporto di fibrina del diametro di 2,2 cm e conservate nel mezzo di trasporto.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mezzo di trasporto (mezzo di Eagle modificato da Dulbecco, integrato con L-glutamina).

Supporto di fibrina.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Tessuto vivente da coltura di cellule. Ogni contenitore contiene 3,8 cm<sup>2</sup> di epitelio corneale umano autologo fissato su un supporto di fibrina e immerso in un mezzo di trasporto.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per uso singolo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per impianto.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Materiale biologico potenzialmente infetto.

Manipolare con cura, evitare di agitarlo, capovolgerlo o di esercitare altri stress meccanici.

Solo per uso autologo.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: Giorno / Mese / Anno  
Alle: Ore / Minuti (CET)

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare tra 15° C e 25° C.  
Tenere il contenitore primario in acciaio ben chiuso per proteggere il medicinale da contaminazioni batteriche, fungine e virali.  
Non congelare.  
Non sterilizzare.  
Non irradiare (ad es. con raggi X).  
Ogni lotto è spedito in una scatola per trapianto d'organi isolata termicamente, a temperatura controllata.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Questo medicinale contiene materiale biologico potenzialmente infetto. Il medicinale non utilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di rifiuti di materiali di derivazione umana.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/987/001

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto  
Nome e cognome del paziente:  
Data di nascita del paziente:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Non pertinente.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

<Non pertinente.>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**CONTENITORE CON TAPPO A VITE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Holoclar

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

DATA:

ORA: (zona oraria)

**4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

Titolare A.I.C.: Holostem s.r.l.



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **Holoclar 79 000 – 316 000 cellule/ cm<sup>2</sup> di tessuto vivente da coltura di cellule.**

Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex vivo* e contenenti cellule staminali.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al chirurgo.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al chirurgo. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

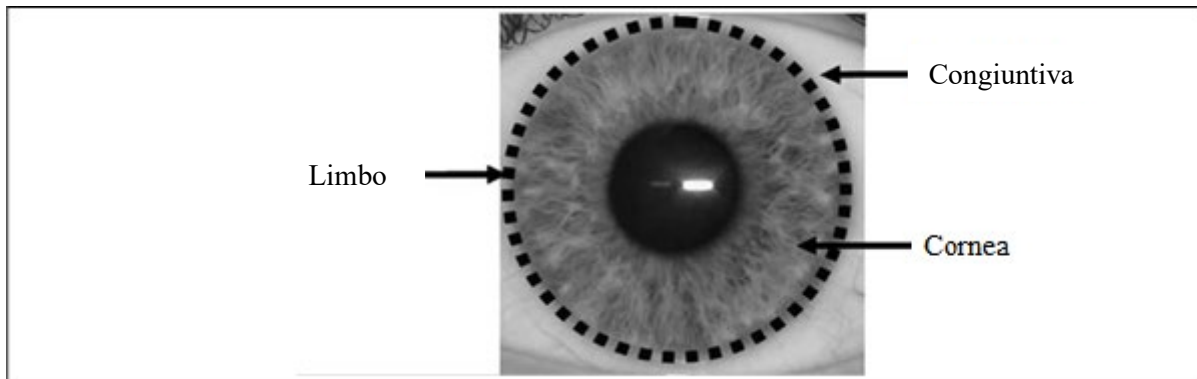
1. Che cos'è Holoclar e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Holoclar
3. Come viene somministrato Holoclar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato Holoclar
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Holoclar e a cosa serve**

Holoclar è un medicinale usato per sostituire le cellule danneggiate della cornea (lo strato trasparente che copre l'iride colorata sulla parte anteriore dell'occhio), incluse le cellule limbari che normalmente contribuiscono a preservare la salute dell'occhio.

Holoclar consiste in uno strato delle sue cellule che sono state fatte crescere (espanse *ex vivo*) da un campione di cellule limbari prelevate dal suo occhio durante una piccola procedura chirurgica chiamata biopsia. Ogni preparazione di Holoclar è prodotta singolarmente ed è destinata a un solo trattamento, anche se i trattamenti possono essere ripetuti. Le cellule utilizzate per preparare Holoclar sono chiamate cellule limbari autologhe.

- **Autologo** significa che le cellule sono sue.
- Il **limbo** è una parte dell'occhio. È il bordo che circonda il centro colorato (iride) dell'occhio. L'immagine mostra la posizione del limbo nell'occhio.
- Il limbo contiene **cellule limbari** che solitamente aiutano a preservare la salute dell'occhio e alcune di esse sono **cellule staminali** che possono dare origine a nuove cellule. Queste nuove cellule possono sostituire le cellule danneggiate nel suo occhio.



Holoclar viene impiantato per riparare la superficie danneggiata dell'occhio negli adulti. Quando l'occhio è fortemente danneggiato da ustioni fisiche o chimiche, possono formarsi molte cicatrici e il limbo può essere danneggiato. I danni al limbo arrestano la normale guarigione, il che significa che il danno all'occhio non è mai correttamente riparato.

Prelevando alcune cellule limbari sane, queste vengono fatte crescere in laboratorio formando un nuovo strato di tessuto sano su supporto di fibrina, un'impalcatura proteica. Questo strato di tessuto viene quindi impiantato da un chirurgo nella cornea danneggiata, aiutando l'occhio a guarire normalmente.

## 2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Holoclar

### Non le deve essere somministrato Holoclar:

- se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o al siero bovino e alle cellule di topo.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al chirurgo prima che le sia somministrato Holoclar.

Holoclar è preparato individualmente dalle sue cellule solo per lei e non deve essere usato per persone diverse da lei.

Se ha un'infezione acuta all'occhio o occhi gonfi, rossi (infiammati), il trattamento deve essere ritardato finché non è guarito.

Nella produzione di Holoclar, vengono usati due componenti di origine animale. Uno è il siero bovino fetale che proviene dalle mucche ed è usato per aiutare la crescita delle cellule. L'altro componente è un tipo speciale di cellula inattivata di topo che è usata per far crescere le cellule limbari. Se è allergico ad uno qualsiasi di questi componenti, non potrà ricevere questo medicinale (vedere sopra il paragrafo "Non le deve essere somministrato Holoclar").

Se ha uno qualsiasi dei seguenti problemi agli occhi, questi devono essere trattati prima di usare questo prodotto:

- Palpebre disuguali
- Cicatrici sulla congiuntiva (lo strato protettivo sopra il bianco dell'occhio) con lesioni nel punto in cui si congiunge all'interno delle palpebre (accorciamento del fornice)
- Incapacità da parte del suo occhio di sentire il dolore (anestesia della cornea o della congiuntiva o ipoestesia)
- Crescita della congiuntiva sopra la cornea (pterigio)
- Occhio molto secco.

### **Altri casi in cui non si può utilizzare Holoclar**

Anche se il chirurgo ha già prelevato un piccolo campione delle cellule limbari (una biopsia) necessarie per produrre il medicinale, è possibile che lei non potrà essere trattato con Holoclar. Ciò avviene quando la biopsia non è abbastanza buona per creare Holoclar, quando le cellule non possono essere fatte crescere in laboratorio o quando le cellule cresciute non soddisfano tutti i requisiti di qualità. Il chirurgo la informerà a questo proposito.

### **Bambini e adolescenti**

Finora sono stati trattati solo pochissimi bambini per cui i dati disponibili sulla sicurezza per l'uso nei bambini o su quanto il trattamento possa essere efficace sono limitati.

### **Problemi renali e del fegato**

Parli con il chirurgo prima di iniziare il trattamento se ha una malattia del fegato o renale.

### **Altri medicinali e Holoclar**

Alcuni colliri contengono un conservante chiamato "cloruro di benzalconio". Questo componente danneggia le cellule di cui è formato Holoclar. Non usi colliri contenenti cloruro di benzalconio e/o altri conservanti. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza, o se sta allattando con latte materno il trattamento con questo medicinale deve essere posticipato.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Holoclar le viene impiantato dal chirurgo nell'occhio e ciò avrà un effetto sulla sua capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Quindi, non guidi e non usi macchinari dopo che Holoclar le è stato impiantato nell'occhio e finché il chirurgo non le dice che è sicuro farlo. Segua attentamente i suoi consigli.

## **3. Come viene somministrato Holoclar**

Holoclar può essere prescritto e somministrato solo da un chirurgo oftalmico in ospedale. Il trattamento con Holoclar consiste in due fasi.

### **Visita 1: Prelievo della biopsia**

Alla prima visita, il chirurgo effettua una biopsia, cioè rimuove una piccolissima quantità di tessuto contenente cellule limbari (dal suo occhio). Prima della biopsia, il chirurgo le darà un collirio per anestetizzare l'occhio e prelevare chirurgicamente la biopsia. Questa biopsia sarà quindi usata per produrre Holoclar. Dopo il prelievo della biopsia, il chirurgo le prescriverà un ciclo di antibiotici per ridurre le possibilità di infezione.

Ci vorranno diverse settimane per produrre Holoclar.

### **Visita 2: Impianto di Holoclar**

Alla seconda visita, il chirurgo:

- Anestetizzerà il suo occhio
- Rimuoverà la superficie cicatrizzata della cornea
- La sostituirà con Holoclar

Il giorno dell'intervento, il chirurgo anestetizzerà il suo occhio e quindi fisserà il bordo della sua nuova cornea con punti di sutura per assicurarsi che Holoclar rimanga in posizione. La palpebra verrà mantenuta chiusa per tre giorni e l'occhio verrà bendato per 10-15 giorni dopo l'impianto.

Dopo l'intervento, le verrà prescritto un ciclo di medicinali per garantire una guarigione completa: antibiotici per ridurre la possibilità di un'infezione e corticosteroidi per ridurre il gonfiore e l'irritazione. È **molto** importante che lei prenda tutti i medicinali che le ha prescritto il chirurgo, altrimenti Holoclar potrebbe non funzionare.

Legga il foglio illustrativo dei singoli medicinali che le vengono prescritti per ulteriori informazioni su questi medicinali.

Si rivolga al chirurgo se ha qualsiasi dubbio sul trattamento con Holoclar.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati interessa l'occhio e alcuni sono causati dall'intervento chirurgico o associati al trattamento farmacologico. La maggior parte degli effetti indesiderati è di intensità lieve e scompare nelle settimane successive all'intervento.

Gli effetti indesiderati più gravi consistono in un problema alla cornea (erosione) e nella perforazione della cornea, causati dal fallimento del trattamento, che si possono verificare entro 3 mesi dall'impianto di Holoclar. In tal caso, rivolgersi al proprio chirurgo.

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

- Sanguinamento intorno al punto in cui è stato inserito Holoclar
- Problemi alla cornea (erosione)
- Aumento della pressione nell'occhio (glaucoma)
- Dolore all'occhio
- Infiammazione della cornea
- Infiammazione della palpebra (blefarite)
- Complicanze all'occhio causate dall'intervento chirurgico

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

- Patologie dell'occhio: palpebre appiccicose, occhi iniettati di sangue, occhio gonfio e infiammato, perforazione, assottigliamento e opacizzazione della cornea, irritazione dell'occhio, rotazione della palpebra, crescita delle ciglia verso l'interno, dilatazione della pupilla e lacrimazione
- Sensibilità alla luce
- Crescita eccessiva intorno all'impianto (metaplasia)
- Sensazione di corpo estraneo nell'occhio
- Infezione della cornea
- Congiuntivite
- Rottura di sutura
- Svenimento
- Mal di testa
- Nausea
- Vomito
- Sanguinamento dalla pelle della palpebra
- Dermatite allergica

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al chirurgo. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di**

segnalazione riportata nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come viene conservato Holoclar

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C o inferiore a 15° C.

Non refrigerare o congelare.

Conservare Holoclar all'interno del contenitore in alluminio nel sacchetto in plastica fino all'intervento per proteggerlo dalla contaminazione batterica.

Non irradiare o sterilizzare Holoclar.

Poiché questo medicinale sarà usato durante l'intervento chirurgico, il personale ospedaliero è responsabile della sua corretta conservazione prima e durante l'uso, oltre che del suo corretto smaltimento.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Holoclar

- Il principio attivo consiste in 300 000 - 1 200 000 cellule vive del suo occhio, il 3,5 % delle quali, in media, è costituito da cellule staminali. Ogni centimetro quadrato di Holoclar contiene 79 000 – 316 000 cellule.
- Gli altri componenti sono due: uno è la fibrina, uno strato trasparente di supporto usato per conservare intatto Holoclar, l'altro è un liquido contenente aminoacidi, vitamine, sali e carboidrati per conservare le cellule nel flaconcino chiamato mezzo di Eagles modificato da Dulbecco integrato con L-glutamina.

### Descrizione dell'aspetto di Holoclar e contenuto della confezione

Holoclar è uno strato di cellule da impiantare nell'occhio. Le cellule sono mantenute vive in un piccolo contenitore sterile. Il medicinale è inserito in diversi imballaggi per proteggerlo dai batteri e garantire che Holoclar sia mantenuto a una temperatura stabile per 36 ore, se conservato a temperatura ambiente (15-25°C).

Ogni confezione contiene una dose singola di trattamento che è abbastanza ampia da coprire la cornea.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100

41125 Modena, Italia

Telefono: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>

### Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

### Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Holoclar deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, infrangibili e a prova di perdita.

Questo medicinale contiene cellule epiteliali corneali umane. Gli operatori sanitari che manipolano Holoclar devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

### Preparazione prima della somministrazione

Holoclar è un medicinale per terapia avanzata pronto per essere impiantato. Holoclar deve essere somministrato da un chirurgo adeguatamente formato e qualificato.

### Somministrazione

#### *Impianto*

Holoclar è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in nessun caso, essere somministrato ad altri pazienti. Holoclar non deve essere somministrato se le informazioni sulle etichette del prodotto e il numero di lotto non corrispondono all'identità del paziente.

Holoclar deve essere somministrato in condizioni asettiche in concomitanza con la peritomia limbare, lo scollamento della congiuntiva e l'escissione del tessuto fibrovascolare corneale in preparazione del letto lesionato. Successivamente, il tessuto coltivato viene inserito sotto la congiuntiva rimossa. L'eccesso dell'inserito viene tagliato e il bordo coperto con la congiuntiva applicando 2 o 3 punti (suture) di vicrile o seta 8/0 per formare un sigillo fisico della lesione e fissare l'impianto. Le palpebre vengono mantenute chiuse sopra l'inserito con un cerotto steri-strip.

Holoclar viene generalmente impiantato in anestesia topica retrobulbare o parabolbare. Altre procedure anestesologiche possono essere seguite a discrezione del chirurgo, ad esclusione dell'uso dell'anestesia locale con lidocaina o di anestetici contenenti adrenalina.

Non è raccomandato l'uso concomitante di Holoclar con colliri contenenti benzalconio cloruro e/o altri conservanti.

La procedura di somministrazione di Holoclar prevede l'uso di antibiotici e corticosteroidi. Dopo l'impianto, deve essere somministrato un regime appropriato di trattamento antinfiammatorio topico e sistemico e antibiotico profilattico.

L'impianto deve essere seguito da un adeguato programma di monitoraggio.

### Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Holoclar devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

### Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Holoclar (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.