

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar 79 000-316 000 células/cm² equivalente de tecido vivo

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* contendo células estaminais.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Holoclar consiste numa película circular transparente de 300 000 a 1 200 000 células epiteliais autólogas viáveis da córnea humana (79 000-316 000 células/cm²), incluindo, em média, 3,5% (0,4 a 16%) de células estaminais límbicas, de células amplificadoras transitórias e de células terminalmente diferenciadas derivadas de células estaminais, aderentes a uma camada de fibrina de suporte com 2,2 cm de diâmetro e conservadas em meio de transporte.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Equivalente de tecido vivo.

Película circular transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O tratamento de doentes adultos portadores de deficiência moderada a grave das células estaminais límbicas (definida pela presença de neovascularização corneana superficial em pelo menos dois quadrantes da córnea, com envolvimento da parte central da córnea e acuidade visual gravemente diminuída), unilateral ou bilateral, causada por queimaduras oculares físicas ou químicas. A biópsia requer um mínimo de 1-2 mm² de limbo não danificado.

4.2 Posologia e modo de administração

Holoclar deve ser administrado por um cirurgião qualificado e devidamente treinado e destina-se exclusivamente a uso hospitalar.

Posologia

Este medicamento é apenas para uso autólogo.

O número de células a administrar depende do tamanho (superfície em cm²) da superfície corneana. Cada preparação de Holoclar contém uma dose de tratamento individual com um número suficiente de células para cobrir a totalidade da superfície corneana. A dose recomendada de Holoclar é de 79 000-316 000 células/cm², correspondente a 1 cm² de medicamento/cm² de superfície defeituosa.

Cada preparação de Holoclar destina-se a um único tratamento. O tratamento pode ser repetido se considerado indicado pelo médico assistente.

Após administração, terá de ser instituído tratamento antibiótico e anti-inflamatório adequado, conforme as recomendações do médico (ver secção 4.4).

Populações especiais

População idosa

A informação disponível sobre o uso de Holoclar em idosos é reduzida. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica (ver secções 4.8 e 5.1).

Compromisso hepático e renal

Não existem dados disponíveis sobre o uso de Holoclar em doentes com insuficiência hepática ou renal.

População pediátrica

Os dados sobre a segurança e eficácia de Holoclar em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos são limitados. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Para implantação.

Antes da administração, tem de se confirmar que a identidade do doente corresponde à informação única do doente inscrita no rótulo do Holoclar e na documentação que o acompanha.

O manual de orientações fornece os pormenores técnicos completos dos procedimentos associados à utilização de Holoclar.

Biópsia

Para produzir Holoclar, é necessária a biópsia de 1-2 mm² de limbo não danificado. A biópsia é efetuada com anestesia local. O olho é submetido a lavagem da superfície ocular com solução salina equilibrada estéril para irrigação ocular, seguida do afastamento da conjuntiva do limbo para expor o local de colheita da amostra de córnea. Para colheita da biópsia, é praticada uma incisão de 2 x 2 mm. A biópsia é colocada no tubo de ensaio estéril fornecido contendo o meio de transporte. A biópsia tem de ser entregue ao fabricante num período de 24 horas após a sua colheita.

Tratamento pós-biópsia

Após a biópsia, tem de ser instituído um regime adequado de antibioterapia profilática.

Nalguns casos, é possível que as células estaminais límbicas fonte do doente não possam ser expandidas ou que os critérios de produção não sejam satisfeitos, devido à reduzida qualidade da biópsia, a características do doente ou a falhas de fabrico. Por conseguinte, pode não ser possível fornecer Holoclar. O cirurgião será informado o mais cedo possível no início do processo, devendo, nesse caso, escolher um tratamento alternativo para o doente.

Implantação

Holoclar destina-se exclusivamente a ser usado para a regeneração autóloga de células estaminais límbicas em linha com a indicação terapêutica aprovada e deve ser administrado em condições de assepsia em combinação com peritomia límbica, desbridamento da conjuntiva e excisão do tecido fibrovascular corneano, de forma a preparar o leito recetor. Em seguida, o tecido cultivado é colocado sob a conjuntiva desbridada. O enxerto em excesso é cortado e o seu bordo coberto com a conjuntiva, mediante a aplicação de 2 ou 3 pontos (suturas) de Vicryl ou fio de seda 8/0 de modo a selar

fisicamente a lesão e a fixar a implantação. As pálpebras são mantidas fechadas sobre o enxerto com adesivo Steri-Strip.

Holoclar é geralmente implantado sob anestesia tópica retrobulbar ou parabolbar. Fica ao critério do cirurgião seguir outros procedimentos de anesthesiologia, excluindo o uso de anestesia local com lidocaína ou anestésicos contendo adrenalina.

Tratamento pós-operatório

Após a implantação, tem de ser instituída terapêutica apropriada de antibioterapia anti-inflamatória e profilática tópica e sistêmica.

Recomenda-se o seguinte regime terapêutico: devem ser administrados comprimidos de doxiciclina 100 mg duas vezes por dia (ou amoxicilina 500 mg duas vezes por dia) e prednisona por via oral em dose diária de 0,5 mg/kg (dose máxima de 25 mg), durante 2 semanas a partir do dia da cirurgia. Após 2 semanas, deve suspender-se a antibioterapia sistêmica e reduzir a dose diária de prednisona para 0,25 mg/kg (máximo de 12,5 mg) por dia durante 1 semana, para 0,125 mg/kg (máximo 5,0 mg) por dia na semana seguinte e depois suspender.

Duas semanas após a cirurgia, deve iniciar-se um tratamento tópico com corticosteroides, mediante a administração de gotas oculares de dexametasona a 0,1% sem conservantes, 1 gota três vezes por dia durante 2 semanas, reduzindo-se seguidamente para 1 gota duas vezes por dia durante 1 semana e depois para 1 gota uma vez por dia durante uma semana. Pode manter-se a aplicação tópica de corticosteroide em caso de inflamação ocular persistente.

Tem de ser feito o seguimento da implantação através de vigilância adequada.

Para instruções detalhadas sobre a preparação, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação de Holoclar, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a soro de bovino e células 3T3-J2 murinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapêutica avançada baseada em células. De forma a assegurar a rastreabilidade, o nome do medicamento, número de lote e o nome do doente sob tratamento devem ser mantidos por um período de 30 anos após a data de validade do medicamento.

Uso autólogo

Holoclar destina-se exclusivamente ao uso autólogo e não pode, em nenhuma circunstância, ser administrado em outros doentes. Holoclar não pode ser administrado se as informações nos rótulos do medicamento e o número de lote não corresponderem à identidade do doente.

Reações de hipersensibilidade

Holoclar contém fibroblastos 3T3 de murino submetidos a irradiação letal e pode conter vestígios de soro fetal de bovino. Os doentes com sensibilidade conhecida a soro de ratinho ou a soro fetal de bovino não podem ser tratados (ver secção 4.3).

Transmissão de um agente infeccioso

Holoclar pode conter material biológico potencialmente infetado. Embora o Holoclar seja testado no que respeita à esterilidade e ao micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Os profissionais de saúde que administram Holoclar têm, portanto, de monitorizar os doentes quanto a sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratar adequadamente, se necessário.

Precauções de utilização

Deve ser feita uma avaliação minuciosa do doente tendo em consideração não apenas a necessidade clínica do candidato, mas também as alterações biológicas e fisiopatológicas no ambiente do leito da ferida, para definir o momento de qualquer procedimento e permitir o adequado enxerto e crescimento das células-tronco do tecido vivo que constituem o Holoclar. As cirurgias concomitantes devem ser excluídas e antecipadas ou adiadas para a implantação do Holoclar.

A ocorrência concomitante de mau posicionamento das pálpebras, cicatrizes na conjuntiva com encurtamento do fórnix, anestesia corneana e/ou anestesia conjuntival ou hipostesia grave, pterígio e secura ocular grave são fatores de potenciais complicações. Os problemas oculares concomitantes devem ser corrigidos antes da implantação de Holoclar.

Em qualquer uma das etapas do tratamento com Holoclar deve-se evitar lidocaína tópica ou anestésicos contendo adrenalina.

Nos doentes com inflamação ou infeções oculares agudas, a cirurgia deve ser adiada até haver recuperação devidamente documentada, visto que a inflamação pode comprometer o êxito do tratamento.

O uso concomitante de Holoclar com gotas oftálmicas que contenham cloreto de benzalcónio e/ou outros conservantes não é recomendado (ver secção 4.5).

O procedimento de administração de Holoclar inclui o uso de antibióticos e corticosteroides (ver secção 4.2). Relativamente às informações relevantes sobre segurança, os médicos devem consultar o RCM destes medicamentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O uso concomitante de lidocaína tópica ou anestésicos contendo adrenalina tem de ser evitado, pois reduzem a eficácia na formação de colónias.

Tem de ser evitada a aplicação de gotas oftálmicas que contenham cloreto de benzalcónio e/ou outros conservantes. O cloreto de benzalcónio (assim como outros compostos de amónio quaternário) é citotóxico, pelo que as gotas que contenham este conservante podem danificar o epitélio corneano, em particular a camada basal proliferativa, exposta durante o procedimento de implantação.. É necessário evitar outros agentes citotóxicos.

Não foram notificadas interações entre Holoclar e o tratamento pós-biópsia/pós-operatório recomendado na secção 4.2.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Holoclar em mulheres grávidas.

Não estão disponíveis estudos em animais no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, e tendo em conta que é necessário instituir terapêutica farmacológica no pós-operatório, é preferível evitar a utilização de Holoclar durante a gravidez.

Amamentação

Como medida de precaução, não se recomenda a implantação de Holoclar durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre os efeitos de Holoclar na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Holoclar tem efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido à natureza cirúrgica do procedimento necessário para a implantação. Por conseguinte, após o tratamento com Holoclar, tem de adiar-se a condução e utilização de máquinas, devendo os doentes seguir os conselhos do seu médico assistente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves são a perfuração da córnea e a queratite ulcerativa, as quais podem ocorrer nos 3 meses subsequentes à implantação de Holoclar e estão associadas ao enxerto deficiente de células-tronco da córnea, e a síncope vasovagal, que pode sobrevir no primeiro dia do pós-operatório devido a dor ocular. As reações adversas mais frequentes são as afeções oculares. As reações que ocorreram com maior frequência relacionada com o procedimento cirúrgico foram dor ocular (4,0%), defeito no epitélio da córnea (3,4%) e hemorragia conjuntival (2,2%), este último ocorrendo principalmente durante o primeiro dia do pós-operatório e, na maioria dos casos, é de intensidade ligeira, desaparecendo em poucos dias sem tratamento.

Quadro de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes nos quais Holoclar foi implantado durante estudos clínicos e experiência pós-comercialização estão indicadas no quadro.

São usadas as seguintes classes para classificar as reações adversas segundo a sua frequência e ocorrência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ e $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são listadas por ordem decrescente de severidade.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infeção da córnea, conjuntivite	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Síncope vasovagal, cefaleia	Pouco frequentes
Afeções oculares	Hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, anomalia do epitélio corneano, abrasão/erosão da córnea, glaucoma/tensão intraocular aumentada, queratite/queratite ulcerativa, blefarite, dor ocular	Frequentes
	Aderência da conjuntiva, granuloma da conjuntiva, hiperemia da conjuntiva, edema da córnea, perfuração da córnea, afinamento da córnea, opacidade da córnea, hipertrofia da córnea, inflamação ocular, hifemia, irritação ocular, fotofobia, entrópio, triquíase, midríase, aumento do lacrimejamento	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náusea	Pouco frequentes

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hemorragia subcutânea, dermatite alérgica	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Metaplasia da implantação, extravasamento do local da implantação, sensação de corpo estranho	Pouco frequentes
	Complicação da cirurgia ocular	Frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Falha do enxerto, deiscência das suturas, defeito epitelial corneano persistente, vômito durante o procedimento	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

A dor ocular (4%) e as anomalias do epitélio corneano (3,4%) foram as reações adversas individuais mais frequentes não relacionadas com o procedimento cirúrgico. O glaucoma (1,9%) foi a reação adversa mais frequente considerada relacionada com o tratamento com corticosteroides (ver secções 4.2 e 4.4). As notificações de glaucoma incluíram reações adversas de tensão intraocular.

População pediátrica

A quantidade de dados sobre a segurança de Holoclar em crianças com menos de 7 anos de idade é inexistente e limitada para doentes com idades entre 6 e 17 anos. Nos doentes pediátricos incluídos nos estudos HLSTM01 (com 13, 14 e 16 anos de idade), HLSTM02 (com 8 e 14 anos), e o HOLOCLORE (6 a 13 anos) o perfil de reações adversas não foi diferente do da população adulta.

População idosa

A quantidade de dados sobre doentes idosos (n=12, >65 anos de idade) e muito idosos (n= 2, 75-84 anos de idade) é limitada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos oftalmológicos, outros medicamentos oftalmológicos, código ATC: S01XA19

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de ação de Holoclar é a substituição do epitélio corneano e das células estaminais límbicas perdidas em doentes cujo limbo foi destruído por queimaduras oculares. Durante o processo de reparação da córnea, as células estaminais administradas irão multiplicar-se simetricamente e assimetricamente, produzindo diferenciação e migração para regenerar o epitélio corneano, bem como manter uma reserva de células estaminais que poderão regenerar de forma contínua o epitélio corneano.

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos convencionais para o Holoclar.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do medicamento foram avaliadas em três estudos retrospectivos, séries de casos, não randomizados e não controlados (HLSTM01, HLSTM02 e HLSTM04), reunindo todas as informações clínicas de todos os doentes tratados com documentação de origem disponível e acompanhamento de até 10 anos. A eficácia e segurança do Holoclar também foram avaliadas num estudo prospetivo intervencionista, multinacional, multicêntrico, aberto e não controlado (HLSTM03 ou HOLOCORE) envolvendo um total de 80 doentes e no acompanhamento a longo prazo (HOLOCORE FOLLOW-UP ou HOLOCORE-FU).

O estudo principal HLSTM01 foi um estudo multicêntrico de séries de casos, não controlado, não randomizado e retrospectivo, realizado para avaliar a eficácia e segurança de Holoclar num conjunto de 106 doentes (estudo HLSTM01) de ambos os sexos, tratados relativamente à presença de deficiência moderada a grave das células estaminais límbicas (DCEL) devido a queimadura ocular. A deficiência moderada a grave das DCEL foi definida em função da invasão de pelo menos dois quadrantes da superfície corneana por neovasos superficiais.

Um total de 104 doentes, com idades compreendidas entre os 13 e os 79 anos (média de 46,8 anos), foi incluído na análise da eficácia primária. No momento da administração do medicamento, a duração média da afeção desde a lesão era de 18 anos (mediana de 10 anos), 99% dos doentes apresentava opacidade da córnea e 90% tinha perda grave da acuidade visual (1/10 ou menos da tabela de Snellen). O êxito do procedimento foi avaliado com base na presença de um epitélio corneano estável (isto é, ausência de anomalias epiteliais) sem recorrência significativa de neovascularização (não mais de um quadrante sem envolvimento da córnea central) 12 meses após a intervenção. Foi notificado um total de 75 (72,1%) tratamentos com êxito. Estes resultados foram confirmados numa análise de sensibilidade em que a neovascularização superficial foi avaliada por um auditor independente, a partir de fotos não identificadas dos olhos dos doentes feitas antes e depois da implantação de Holoclar.

Outros parâmetros com relevância clínica foram analisados como avaliações da eficácia secundária.

O número de doentes com sintomas (dor, sensação de queimadura ou fotofobia) diminuiu consideravelmente entre a pré-cirurgia (40 doentes com pelo menos um sintoma: 38,5%) e um ano após o procedimento (12 doentes: 11,5%).

Cinquenta e um doentes (49,0%) tiveram uma melhoria da acuidade visual de pelo menos uma linha completa na tabela de Snellen (ou uma categoria, nos casos de deficiência grave). A proporção de doentes com melhoria da acuidade visual foi superior entre aqueles que não apresentavam cicatrizes do estroma corneano (15/18 doentes, 83,3%) comparativamente aos doentes com cicatrização (36/81 doentes, 44,4%). Quando os valores em cada categoria de acuidade visual foram convertidos no Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução (LogMAR), 47% dos casos (40 em 85 com valores não em falta) registaram uma melhoria igual ou superior a 3 equivalentes a linhas de Snellen.

Cinquenta e sete doentes foram submetidos a queratoplastia após utilização do medicamento, com uma taxa de êxito de 42,1% (N=24), um ano após o transplante de córnea (isto é, com um epitélio corneano estável sem recorrência significativa de neovascularização).

O estudo principal HOLOCORE foi um estudo clínico multinacional, multicêntrico, prospetivo, aberto, não controlado e intervencionista para avaliar a eficácia e segurança de Holoclar para restauração do epitélio da córnea em doentes com DCEL moderada a grave devido a queimadura ocular. O estudo incluiu um total de 76 adultos e 4 doentes pediátricos de ambos os sexos. Os doentes pediátricos foram incluídos para avaliação de segurança.

O objetivo primário de eficácia foi a percentagem de doentes com sucesso do transplante 12 meses após o primeiro tratamento. O sucesso do transplante foi avaliado por Avaliadores Independentes com base em imagens 2D como sendo bem sucedido em 41% dos doentes adultos com resultados avaliáveis um ano após o primeiro tratamento, e 57,8% dos doentes apresentaram uma redução no grau de neovascularização superficial da córnea no mesmo período.

A proporção de doentes que obtiveram sucesso no transplante, bem como outras melhorias, conforme julgado pelos Investigadores do Local por avaliação instrumental e clínica direta dos doentes, foi superior a dos Avaliadores Independentes em fotografias; especificamente, os Investigadores do Local consideraram que o resultado geral do tratamento foi bem-sucedido em 77,0% dos doentes e 82% dos doentes não apresentavam lesões epiteliais.

Além disso, o sucesso do transplante avaliado por Avaliadores Independentes foi maior quando avaliado de acordo com as diretrizes do documento do Consenso Global, com 50,9% dos doentes com desfecho favorável. Da mesma forma, a melhoria no estadiamento DCEL de acordo com as diretrizes do documento do Consenso Global foi superior (60,9%) à taxa avaliada utilizando o método dos quadrantes (57,8% dos doentes experimentaram uma redução no grau de neovascularização superficial da córnea de acordo com Avaliadores Independentes).

Na consulta final, 82% dos doentes atendidos não apresentavam defeitos epiteliais, 49,2% apresentavam hiperemia límbica normal e 44,3% apresentavam sensibilidade corneana normal. Os sintomas de longa duração da DCEL melhoraram, 75,4% dos doentes não apresentaram presença de queimadura e 78,7% relataram não haver mais presença de dor. A visão geral teve uma melhoria na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA) em todos os momentos estatisticamente significativos ($p < 0,001$), enquanto a saúde geral foi mantida pela maioria.

Os doentes com enxerto Holoclar bem-sucedido no final do estudo HOLOCORE (resultado um ano após a implantação do Holoclar) entraram no estudo HOLOCORE-FU concebido para estabelecer a segurança e tolerabilidade a longo prazo da implantação do Holoclar e para confirmar o benefício até seis anos após o tratamento.

A eficácia foi mantida durante todo o período de acompanhamento, com um mínimo de 60,0% de sucesso um ano após o transplante (Dia 1 do estudo HOLOCORE-FU) até um máximo de 100% seis anos após o transplante (Dia 1800 do estudo HOLOCORE-FU). -Estudo FU). Para a avaliação da segurança e tolerabilidade a longo prazo, os EAs foram agrupados para os estudos principais e de acompanhamento, para garantir também a identificação de potenciais padrões de segurança durante um acompanhamento prolongado. Nenhum novo evento adverso grave ocorreu no estudo de acompanhamento; Foi relatado 1 caso de opacidade da córnea relacionada com o Holoclar.

Além disso, dois anos após a implantação do Holoclar, os doentes submetidos à queratoplastia apresentaram sucesso no transplante de córnea: 85,7% ($n/N = 12/14$ na avaliação baseada no método dos quadrantes e 93,3% ($n/N = 14/15$) quando o sucesso foi baseado no julgamento clínico geral do investigador.

Os resultados do estudo também demonstram a sinergia entre ACLSCT com Holoclar e queratoplastia no tratamento de DCEL.

População idosa

O estudo HLSTM01 incluiu um total de sete doentes (6,7% da população do estudo) com idade igual ou superior a 65 anos no início do estudo, sete doentes (24,1%) foram originalmente inscritos no estudo HLSTM02 e 6 doentes (8,2%) foram incluídos no HOLOCORE. Embora sendo limitados no que diz respeito ao número de indivíduos, os dados destes estudos mostraram uma taxa de êxito e nível de eficácia similar ao observado no número total de doentes tratados.

Os dados de longo prazo recolhidos no estudo HOLOCORE-FU confirmaram a segurança do Holoclar, uma vez que não ocorreram eventos adversos relacionados enquanto a taxa de eficácia foi mantida. Dois dos 4 doentes acompanhados no estudo de longo prazo tiveram um resultado bem sucedido: 1 manteve o sucesso como no HOLOCORE e 1 tornou-se um sucesso após a queratoplastia. Entre os outros dois com resultado de falha com base na medição de NVC em quadrantes, um foi considerado bem-sucedido pela avaliação clínica do investigador, para uma taxa de sucesso final de 75% pelo julgamento geral do investigador.

População pediátrica

Os estudos HLSTM01 e HLSTM02 inscreveram um total de cinco doentes com idades entre 8 e 17 anos. O perfil de reações adversas nesses doentes pediátricos não foi diferente da população adulta.

O estudo HOLOCORE inscreveu 4 doentes com idades entre 6 e 13 anos (2 do sexo masculino e 2 do sexo feminino). Estes poucos doentes não foram incluídos na análise de eficácia, mas todos os parâmetros mostraram um nível de eficácia semelhante ao observado nos doentes tratados em geral. No grupo pediátrico ocorreram no total 12 EAs, nenhum considerado grave, 2 considerados possivelmente relacionados com o procedimento cirúrgico associado ao transplante de Holoclar, mas nenhum ao Holoclar.

Os dados de longo prazo recolhidos no estudo HOLOCORE-FU nos 2 indivíduos pediátricos (6 e 13 anos) incluídos no estudo confirmaram a segurança do Holoclar, uma vez que não ocorreram eventos adversos relacionados. O resultado de eficácia para estes doentes não teve sucesso, confirmando o resultado negativo no HOLOCORE para os mesmos no acompanhamento de 1 ano. Nenhuma informação de longo prazo foi fornecida sobre os outros dois doentes pediátricos tratados no estudo HOLOCORE com resultados bem-sucedidos em 1 ano e não incluídos no estudo de Follow-up.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O medicamento é implantado localmente.

Os estudos farmacocinéticos convencionais sobre absorção, biotransformação e eliminação não são aplicáveis a Holoclar, devido à sua natureza e ao uso clínico a que se destina. A análise imuno-histoquímica da córnea retirada de doentes com queratoplastia após tratamento com Holoclar demonstrou que as células estaminais transplantadas estabelecem uma camada normal de epitélio corneano estratificado, não migrando na conjuntiva ou para baixo e nem invadindo as estruturas oculares basais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos limitaram-se à realização de ensaios *in vitro* para testar a carcinogenicidade das culturas de células humanas autólogas. Estes ensaios incluíram a obtenção do cariótipo celular, crescimento independente de adesão (crescimento celular em ágar mole) e a proliferação dependente de fatores de crescimento. Estudos *in vitro* não revelaram evidência de crescimento independente de ancoragem, crescimento independente de fator, cariótipo anormal ou eventos de imortalização, indicativos de potencial carcinogénico.

A segurança de Holoclar é demonstrada pelos resultados obtidos em dois estudos clínicos retrospectivos.

Os estudos não clínicos convencionais de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento não são considerados relevantes, dada a natureza e a utilização clínica a que o medicamento autólogo de células adultas se destina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Meio de transporte (meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina).
Suporte de fibrina.

6.2 Incompatibilidades

Não foram realizados estudos formais de compatibilidade com Holoclar, pelo que este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos durante o período pós-operatório, até que a integridade do epitélio corneano se encontre plenamente restaurada. Entre as exceções contam-se os antibióticos profiláticos de uso não tópico e os corticosteroides administrados durante o período pós-operatório imediato.

6.3 Prazo de validade

36 horas.

Holoclar tem de ser aplicado até, no máximo, 15 minutos após a abertura da embalagem primária.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar entre 15 °C e 25 °C

Não refrigerar ou congelar.

Não irradiar (por exemplo, com raios X).

Não esterilizar.

Manter a embalagem primária de aço bem fechada para a proteger da contaminação bacteriana, fúngica e viral.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Holoclar é fornecido como uma dose de tratamento individual contida num recipiente com tampa de rosca. Cada recipiente contém 3,8 cm² de epitélio corneano humano autólogo aderente a um suporte de fibrina e imerso em meio de transporte.

O recipiente é acondicionado numa embalagem secundária de plástico, que por sua vez é colocada num saco de plástico estéril selado. O saco selado é acondicionado numa caixa não estéril, com isolamento térmico e controlo de temperatura, para transplante de órgãos. Por último, a caixa com isolamento térmico é acondicionada num saco fechado com fecho de correr para transporte.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Holoclar tem de ser transportado para as instalações em recipientes fechados, inquebráveis e estanques.

Este medicamento contém material biológico. Os profissionais de saúde que manuseiem Holoclar têm de tomar precauções adequadas (usando luvas, vestuário de proteção e proteção ocular) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Holoclar destina-se exclusivamente a uso autólogo. Antes da implantação, a identidade do doente deve ser cuidadosamente confirmada com a identificação do doente/dador na documentação enviada e no recipiente do medicamento.

Deve evitar-se submeter a embalagem de Holoclar a qualquer agitação, inversão ou outras tensões mecânicas.

Holoclar não pode ser submetido a esterilização. O recipiente e fecho devem ser cuidadosamente submetidos a inspeção visual para detetar qualquer inconformidade. Se a embalagem primária de Holoclar estiver danificada, se o aspeto visual do medicamento estiver alterado e/ou se forem identificados visualmente outros problemas, o medicamento não pode ser usado e terá de ser devolvido ao fabricante. Se a temperatura na caixa com isolamento térmico for diferente da referida nas condições de conservação, contacte o fabricante.

Para mais informação, consultar o material educativo.

Precauções a tomar em caso de exposição acidental

A exposição acidental a Holoclar tem de ser evitada. As orientações locais relativas ao manuseamento de material de origem humana têm de ser seguidas. As superfícies de trabalho e os materiais que estiveram potencialmente em contacto com Holoclar têm de ser descontaminados com desinfetante apropriado.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

O medicamento contém material biológico potencialmente infectado. Qualquer medicamento não utilizado e todo o material que estiveram em contacto com Holoclar (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais relativas ao manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Holostem s.r.l.,
Via Glauco Gottardi 100,
41125, Modena,
Itália
Telefone: +39 059 2058070
Telefax: +39 059 2058115

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/987/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17/02/2015
Data da última renovação: 22/02/2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

As seguintes medidas adicionais de minimização do risco são necessárias para a utilização segura e eficaz do medicamento:

Material educativo para os profissionais de saúde darem formação sobre a utilização apropriada do medicamento e para minimizar os riscos, abordando os elementos essenciais de:

- Seleção de doentes
- Rastreabilidade de doentes e utilização de identificadores
- Biópsia, implantação e cuidados de acompanhamento
- Utilização contraindicada de gotas oftálmicas contendo cloreto de benzalcónio
- O uso concomitante de lidocaína tópica ou anestésicos contendo adrenalina tem de ser evitado
- Risco de glaucoma e blefarite
- Incentivação da inscrição no registo
- Notificação de efeitos indesejáveis suspeitos

O material educativo deve incluir também um Manual de Educação e um programa de formação que incluirá a verificação da compreensão da formação por parte dos médicos.

O material educativo para os doentes e/ou prestadores de cuidados deve abordar os seguintes elementos essenciais:

- Utilização contraindicada de gotas oftálmicas contendo cloreto de benzalcónio
- Efeitos indesejáveis do tratamento pós-transplante com antibióticos e corticosteroides
- Informação dos doentes sobre o registo
- Notificação de efeitos indesejáveis suspeitos

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SACO COM FECHO DE CORRER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar 79 000-316 000 células/cm² equivalente de tecido vivo.

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* e contendo células estaminais.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Este medicamento contém células de origem humana.

Holoclar consiste numa película circular transparente com 300 000 a 1 200 000 células epiteliais autólogas viáveis da córnea humana (79 000-316 000 células/cm²), incluindo, em média, 3,5% (0,4 a 16%) de células estaminais límbicas, de células amplificadoras transitórias e de células terminalmente diferenciadas derivadas de células estaminais, aderentes a uma camada de fibrina de suporte com 2,2 cm de diâmetro e conservadas em meio de transporte.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Meio de transporte (meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina).
Suporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Equivalente de tecido vivo.

Cada recipiente contém 3,8 cm² de epitélio corneano humano autólogo aderente a um suporte de fibrina e imerso em meio de transporte.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para implantação.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Material biológico potencialmente infetado.

Manusear com cuidado e evitar agitar, inverter ou submeter a outras tensões mecânicas.

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP : Dia/Mês/Ano

Hora: Horas/Minutos (CET)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar entre 15 °C e 25 °C.

Manter a embalagem primária de aço bem fechada para a proteger da contaminação bacteriana, fúngica e viral.

Não congelar.

Não esterilizar.

Não irradiar (por exemplo, com raios X).

Cada lote é fornecido em caixa com isolamento térmico e controlo de temperatura para transplante de órgãos.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém material biológico potencialmente infectado. As orientações locais relativas ao manuseamento de material de origem humana têm de ser seguidas para medicamentos não utilizados ou resíduos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/987/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

LOTE No.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

<Não aplicável.>

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SACO DE PLÁSTICO (TERCIÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar 79 000-316 000 células/cm² equivalente de tecido vivo.

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* e contendo células estaminais.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Este medicamento contém células de origem humana.

Holoclar consiste numa película circular transparente com 300 000 a 1 200 000 de células epiteliais autólogas viáveis da córnea humana (79 000-316 000 células/cm²), incluindo, em média, 3,5% (0,4 a 16%) de células estaminais límbicas, de células amplificadoras transitórias e de células terminalmente diferenciadas derivadas de células estaminais, aderentes a uma camada de fibrina de suporte com 2,2 cm de diâmetro e conservadas em meio de transporte.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Meio de transporte (Meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina).
Suporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Equivalente de tecido vivo.

Cada recipiente contém 3,8 cm² de epitélio corneano humano autólogo aderente a um suporte de fibrina e imerso em meio de transporte.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para implantação.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Material biológico potencialmente infetado.

Manusear com cuidado e evitar agitar, inverter ou submeter a outras tensões mecânicas.

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL : Dia/Mês/Ano

Hora: Horas/Minutos (CET)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar entre 15 °C e 25 °C

Manter a embalagem primária de aço bem fechada para a proteger da contaminação bacteriana, fúngica e viral.

Não congelar.

Não esterilizar.

Não irradiar (por exemplo, com raios X).

Cada lote é fornecido em caixa com isolamento térmico e controlo de temperatura para transplante de órgãos.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém material biológico potencialmente infectado. As orientações locais relativas ao manuseamento de material de origem humana têm de ser seguidas para medicamentos não utilizados ou resíduos

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/987/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

LOTE N. :

Nome e apelido do doente:

Data de nascimento do doente:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

<Não aplicável.>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RECIPIENTE COM TAMPA DE ROSCA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Holoclar

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

DATA:

HORA: (Fuso horário)

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

LOTE N.º:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

AIM: Holostem s.r.l.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Holoclar 79 000 – 316 000 células/cm² de equivalente de tecido vivo.

Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas *ex vivo* contendo células estaminais.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu cirurgião.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu cirurgião. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

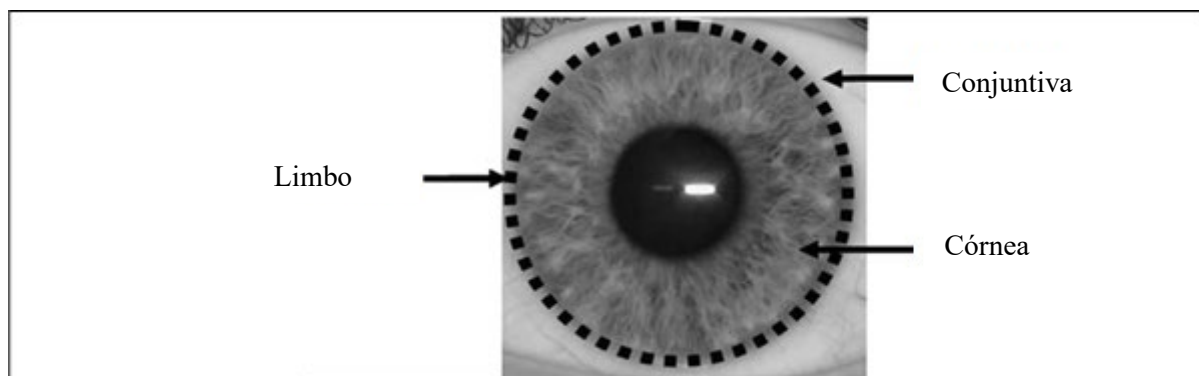
1. O que é Holoclar e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Holoclar
3. Como é administrado Holoclar
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Holoclar
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Holoclar e para que é utilizado

Holoclar é um medicamento usado para substituir células danificadas da córnea (a camada transparente que cobre a íris colorida na parte frontal do olho) incluindo células límbicas que normalmente ajudam a manter a saúde do seu olho.

Holoclar consiste numa camada das suas próprias células que cresceram (expansão *ex vivo*) a partir de uma amostra de células límbicas colhidas do seu olho durante um pequeno procedimento cirúrgico designado biópsia. Cada preparação de Holoclar é feita individualmente e destina-se a realizar um único tratamento, embora seja possível repetir os tratamentos. As células utilizadas para fabricar Holoclar são conhecidas como células límbicas autólogas:

- **Autólogo** significa que são as suas próprias células.
- O **limbo** faz parte do olho. É o contorno que rodeia o centro colorido (a íris) do seu olho. A figura mostra a localização do limbo no seu olho.
- O limbo contém **células límbicas** que normalmente contribuem para manter a saúde do seu olho. Algumas destas células são **células estaminais** que podem originar novas células. Estas novas células são capazes de substituir as células danificadas do seu olho.



Holoclar é implantado para reparar a superfície danificada do olho em adultos. Quando o olho é gravemente lesado por queimaduras físicas ou químicas, podem ocorrer múltiplas cicatrizes e o limbo pode ficar danificado. As lesões do limbo suspendem o processo normal de recuperação, o que significa que a lesão do seu olho nunca será devidamente recuperada.

Através da colheita de algumas células límbicas saudáveis, é produzida uma nova camada de tecido saudável em laboratório, sobre uma camada de suporte de fibrina, uma proteína estrutural. Esta camada de tecido é depois implantada por um cirurgião na córnea danificada, ajudando o seu olho a sarar de forma normal.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Holoclar

Holoclar não lhe pode ser administrado:

- se tem alergia a qualquer componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a soro de bovino e células de ratinho.

Advertências e precauções

Fale com o seu cirurgião antes de lhe ser administrado Holoclar.

Holoclar é preparado de forma individualizada a partir das suas próprias células, para se adaptar às suas necessidades, e não pode ser usado por mais ninguém a não ser por si.

Se possui uma infeção ocular aguda ou olhos inchados e vermelhos (inflamados), o seu tratamento deve ser adiado até ter recuperado.

O fabrico de Holoclar utiliza dois componentes de origem animal. Um deles é o soro fetal de bovino, que é obtido a partir de bovinos e é utilizado para ajudar as suas células a crescer. O outro componente é um tipo especial de célula de ratinho inativada que é usado para cultivar as suas células límbicas. Se tiver alergia a qualquer destes componentes, este medicamento não lhe poderá ser administrado (ver acima em “Holoclar não lhe pode ser administrado”).

Se tiver alguma das seguintes complicações oculares, elas devem ser tratadas antes de usar este medicamento:

- Pálpebras desiguais
- Cicatrizes na conjuntiva (a camada protetora sobre o branco do olho) com lesões na junção com a parte interna das pálpebras (encurtamento do fórnix)
- Incapacidade do seu olho para sentir dor (anestesia da córnea ou conjuntiva ou hipoestesia)
- Crescimento da conjuntiva sobre a córnea (pterígio)
- Secura ocular grave.

Outros casos em que Holoclar não pode ser utilizado

Mesmo que o cirurgião já tenha retirado uma pequena amostra de células límbicas (a biópsia) necessárias para fabricar o medicamento, pode acontecer que o tratamento com Holoclar não lhe possa ser administrado. Será o caso se a biópsia não tiver qualidade suficiente para o fabrico de Holoclar, se as células não puderem ser cultivadas em laboratório ou se as células cultivadas não preencherem todos os requisitos de qualidade. O seu cirurgião fornecer-lhe-á informação sobre este assunto.

Crianças e adolescentes

Até à data, apenas um reduzido número de crianças recebeu este tratamento, pelo que os dados disponíveis sobre a segurança ou a eficácia da utilização deste tratamento em crianças são limitados.

Problemas de rins e do fígado

Fale com o seu cirurgião antes do início do tratamento se tiver doenças hepáticas ou renais.

Outros medicamentos e Holoclar

Algumas gotas oculares contêm um conservante chamado "cloreto de benzalcônio". Este componente irá danificar as células que compõem Holoclar. Não utilize gotas oculares que contenham cloreto de benzalcônio e/ou outros conservantes. Peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, deve adiar o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Holoclar é administrado no seu olho mediante cirurgia, o que influencia a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Por conseguinte, não conduza nem utilize máquinas após a implantação de Holoclar no seu olho, até que o seu cirurgião o informe de que o poderá fazer em segurança. Siga cuidadosamente os seus conselhos.

3. Como é administrado Holoclar

Holoclar só pode ser prescrito e administrado por um cirurgião oftalmologista num hospital. O tratamento com Holoclar é um procedimento em dois passos.

1.ª consulta: Colheita de biópsia

Na primeira consulta, o cirurgião efetua uma biópsia, o que significa que irá retirar uma pequena porção de tecido que contém células límbicas (do seu olho). Antes da biópsia, o cirurgião aplicará umas gotas oculares para anestésiar o seu olho e retirar cirurgicamente a biópsia. Esta biópsia será depois usada para fabricar Holoclar. Após a colheita da biópsia, o seu cirurgião irá prescrever um ciclo de antibioterapia para diminuir a possibilidade de ocorrência de uma infeção. São necessárias várias semanas para fabricar Holoclar.

2.ª consulta: Implantação de Holoclar

Na segunda consulta, o cirurgião irá:

- Anestésiar o seu olho
- Retirar a superfície da córnea com cicatrizes
- Substituí-la por Holoclar

No dia da cirurgia, o cirurgião irá anestésiar o seu olho e, em seguida, coser o bordo da sua nova córnea com pontos, de modo a garantir que Holoclar permanece no seu lugar. A sua pálpebra ficará fechada com adesivo durante três dias e o seu olho permanecerá ligado durante 10 a 15 dias após a implantação.

Após a cirurgia, ser-lhe-á prescrito um ciclo de medicamentos para assegurar a cura total: antibióticos para diminuir a possibilidade de infeção e esteroides para reduzir o inchaço e a irritação. É **muito** importante que tome todos os medicamentos que o seu cirurgião lhe prescrever, pois, se não o fizer, Holoclar pode não ser eficaz.

Leia os folhetos informativos de cada medicamento que está a tomar para obter mais informações sobre esses medicamentos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o tratamento com Holoclar, fale com o seu cirurgião.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maior parte dos efeitos indesejáveis, alguns dos quais causados pela cirurgia ou tratamento farmacológico associado, afetam o olho. A maior parte dos efeitos indesejáveis é ligeira e desaparece nas semanas que se seguem à cirurgia.

Os efeitos indesejáveis mais graves são os problemas com a córnea (erosão) e a perfuração da córnea, causados por falha no tratamento, que podem ocorrer nos 3 meses seguintes à implantação de Holoclar. Nestes casos, contacte o seu cirurgião.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Hemorragia à volta do local da operação onde Holoclar foi implantado
- Problemas da córnea (erosão)
- Aumento da pressão ocular (glaucoma)
- Dor ocular
- Inflamação da córnea
- Inflamação das pálpebras (blefarite)
- Complicações oculares devido à cirurgia

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Afeções oculares — aderência da pálpebra, olhos vermelhos, inchaço e inflamação ocular, perfuração, afinamento e opacidade da córnea, irritação ocular, reviramento da pálpebra, crescimento dos cílios para dentro, dilatação da pupila e lacrimejamento
- Sensibilidade à luz
- Crescimento excessivo à volta do enxerto (metaplasia)
- Sensação de corpo estranho no olho
- Infecção da córnea
- Conjuntivite
- Rutura dos pontos
- Desmaio
- Dor de cabeça
- Vómitos
- Hemorragia da pele da pálpebra
- Dermatite alérgica

Notificação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu cirurgião. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Holoclar

As informações a seguir destinam-se a pessoal médico apenas.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Não conservar acima de 25 °C nem abaixo de 15 °C.

Não refrigerar ou congelar.

Manter Holoclar dentro do recipiente de aço, no saco de plástico, até à cirurgia. Tal destina-se a proteger o medicamento de contaminação bacteriana.

Holoclar não pode ser irradiado nem esterilizado.

Uma vez que este medicamento irá ser usado durante a sua cirurgia, a equipa hospitalar é responsável pela sua correta conservação antes e durante a sua utilização, bem como pela sua correta eliminação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Holoclar

- A substância ativa consiste em 300 000 a 1 200 000 células vivas do seu olho, 3,5% das quais são, em média, células estaminais. Cada centímetro quadrado de Holoclar contém entre 79 000 e 316 000 células.
- Existem dois excipientes: um é a fibrina — uma camada clara de suporte usada para manter Holoclar intacto, e a outra é um líquido contendo aminoácidos, vitaminas, sais e hidratos de carbono para conservar as células no frasco chamado meio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado com L-glutamina.

Qual o aspeto de Holoclar e conteúdo da embalagem

Holoclar é uma camada de células que se destinam a ser implantadas no seu olho. As células são mantidas vivas num pequeno recipiente estéril. O medicamento é acondicionado em várias camadas de embalagem para o proteger de bactérias e garantir que Holoclar se mantém a uma temperatura estável durante 36 horas, se for conservado à temperatura ambiente (15-25°C).

Cada embalagem contém uma dose de tratamento individual suficientemente grande para cobrir a sua córnea.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/YYYY}>

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções a tomar antes de manusear ou administrar o medicamento

Holoclar tem de ser transportado para as instalações em recipientes fechados, inquebráveis e estanques.

Este medicamento contém células epiteliais da córnea humana. Os profissionais de saúde que manuseiam Holoclar têm de tomar precauções adequadas usando luvas, roupas de proteção e proteção ocular para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Holoclar é um medicamento de terapia avançada pronto para ser implantado.
Holoclar tem de ser administrado por um cirurgião devidamente treinado e qualificado.

Administração

Implantação

Holoclar destina-se exclusivamente ao uso autólogo e não pode, em nenhuma circunstância, ser administrado a outros doentes. Holoclar não pode ser administrado se as informações nos rótulos do produto e no número de lote não corresponderem à identidade do doente.

Holoclar deve ser administrado sob condições assépticas em conjunto com peritomia límbica, desbridamento da conjuntiva e excisão do tecido fibrovascular da córnea na preparação do leito recetor. Em seguida, o tecido cultivado é colocado sob a conjuntiva desbridada. O enxerto em excesso é cortado e o seu bordo coberto com a conjuntiva mediante a aplicação de 2 ou 3 pontos (suturas) de Vicryl ou fio de seda 8/0 de modo a selar fisicamente a lesão e a fixar a implantação. As pálpebras são mantidas fechadas sobre o enxerto com adesivo Steri-Strip.

Holoclar é geralmente implantado sob anestesia tópica retrobulbar ou parabolbar. Fica ao critério do cirurgião seguir outros procedimentos de anestesiologia, excluindo o uso de anestesia local com lidocaína ou anestésicos contendo adrenalina.

O uso concomitante de Holoclar com colírios contendo cloreto de benzalcónio e/ou outros conservantes não é recomendado.

O procedimento de administração do Holoclar inclui o uso de antibióticos e corticosteróides. Após a implantação, tem de ser administrado um esquema apropriado de tratamento anti-inflamatório tópico e sistémico e antibiótico profilático.

A implantação tem de ser seguida de um cronograma de monitorização adequado.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental têm de ser seguidas as diretrizes locais sobre o manuseamento de materiais de origem humana. As superfícies de trabalho e os materiais que estiveram potencialmente em contacto com Holoclar têm de ser descontaminados com desinfetante apropriado.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

Todo o medicamento não utilizado e materiais que estiveram em contacto com Holoclar (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais relativas ao manuseamento de material de origem humana.