

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Holoclar 79 000 – 316 000 celic/cm<sup>2</sup> ekvivalent živega tkiva

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### 2.1 Splošen opis

*Ex vivo* ekspandiran avtologen humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice.

### 2.2 Kakovostna in količinska sestava

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz prosojnega okroglega lističa s 300 000 do 1 200 000 viabilnimi celicami avtolognega humanega roženičnega epitelija (79 000 – 316 000 celic/cm<sup>2</sup>), kar vključuje povprečno 3,5 % (0,4 do 16 %) limbusnih matičnih celic in iz matičnih celic pridobljene prehodne celice ter dokončno diferencirane celice, pritrjene na podporno fibrinsko plast premera 2,2 cm.

Vzdrževane so v transportnem gojišču.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

ekvivalent živega tkiva  
prosojen, okrogel listič

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim pomanjkanjem limbusnih matičnih celic (opredeljeno s prisotnostjo površinske roženične neovaskularizacije v vsaj dveh roženičnih kvadrantih, z vpletenostjo osrednjega dela roženice in hudo okvarjeno ostrino vida), enostransko ali obojestransko, zaradi fizikalne ali kemične opekline očesa. Za biopsijo mora biti ohranjenega vsaj 1 – 2 mm<sup>2</sup> nepoškodovanega limbusa.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Holoclar mora uporabljati ustrezno podučen in usposobljen kirurg, uporablja pa se lahko le v bolnišnici.

#### Odmerjanje

To zdravilo je namenjeno samo avtologni uporabi.

Količina celic, ki jih je treba aplicirati, je odvisna od velikosti površine roženice (površina v cm). Vsak pripravek zdravila Holoclar vsebuje individualni odmerek za zdravljenje z zadostnim številom celic za pokrivanje celotne površine roženice. Priporočeni odmerek zdravila Holoclar je 79 000 – 316 000 celic/cm, kar ustreza 1 cm zdravila/cm okvare. Vsak pripravek zdravila Holoclar je

namenjen za enkratno zdravljenje. Zdravljenje se lahko ponovi, če lečeči zdravnik presodi, da obstaja indikacija za to.

Aplikacijo mora spremljati ustrezen režim antibiotičnega in protivnetnega zdravljenja, kot ga priporoča zdravnik (glejte poglavje 4.4).

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Podatki o uporabi zdravila Holoclar pri starejši populaciji so omejeni. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### *Okvarjeno delovanje jeter in ledvic*

Podatkov o uporabi zdravila Holoclar pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in ledvic ni na voljo.

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Holoclar pri otrocih in mladostnikih, starih 0 do 18 let, je malo. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar pa priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

za implantacijo

Pred uporabo je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na nalepki in spremni dokumentaciji zdravila Holoclar.

Celovite tehnične podrobnosti o postopku, povezanim z uporabo zdravila Holoclar, so na voljo v izobraževalnem priročniku.

#### *Biopsija*

Za izdelavo zdravila Holoclar je treba z biopsijo odvzeti 1 – 2 mm<sup>2</sup> nepoškodovanega limbusa. Biopsija se opravi z uporabo lokalne anestezije. Oko se izpostavi lavaži površine očesa z uravnoteženo sterilno fiziološko raztopino za izpiranje očesa, nato pa sledi odluščanje veznice od limbusa, da se izpostavi mesto na roženici za odvzem vzorca. Za odvzem bioptičnega vzorca se naredi rez 2 x 2 mm. Bioptični vzorec se da v priloženo sterilno testno epruveto, ki vsebuje transportno gojišče. Proizvajalec mora bioptični vzorec prejeti v 24 urah po odvzemu.

### Zdravljenje po biopsiji

Po biopsiji je treba bolniku dajati ustrezen režim profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja.

V nekaterih primerih je možno, da izvornih limbusnih matičnih celic bolnika ne bo mogoče ekspandirati ali da kriteriji za sprostitev zdravila zaradi slabe kakovosti biopsije, bolnikovih značilnosti ali napake v izdelavi, ne bodo izpolnjeni. V tem primeru se lahko zgodi, da zdravila Holoclar ne bo mogoče dobaviti. Kirurg bo o tem obveščen takoj, ko bo mogoče in bo moral poiskati drugo obliko zdravljenja za bolnika.

#### *Implantacija*

Zdravilo Holoclar je namenjeno samo za uporabo pri avtologni regeneraciji limbusnih matičnih celic skladno z odobreno terapevtsko indikacijo in ga je treba aplicirati v aseptičnih pogojih v povezavi z limbusno peritomijo, pripravo veznice in ekscizijo roženičnega fibrovaskularnega tkiva v smislu priprave ležišča okvare. Nato je treba tkivo v kulturi vstaviti pod pripravljeno veznico. Odvečni del vsadka se obreže, rob pa se prekrije z veznico in pritrdi z 2 ali 3 šivi iz vikrila ali svile 8/0, da se rana fizično zapre in implantat zavaruje. Veke se zaprejo preko vsadka s pomočjo trakov Steri-strip. Zdravilo Holoclar se načeloma vsadi v lokalni retrobulbarni ali parabolbarni anesteziji. Po presoji kirurga se lahko uporabijo drugi anesteziološki postopki, z izjemo lokalne anestezije z lidokainom ali anestetikov, ki vsebujejo adrenalin.

### Zdravljenje po operaciji

Po implantaciji je treba dajati ustrezen režim lokalnega in sistemskega protivnetnega in profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja.

Predlagan je naslednji režim: 2 tedna od dneva operacije je treba vsak dan dajati doksicilin 100 mg tablete dvakrat na dan (ali amoksisicilin 500 mg dvakrat na dan) in peroralni odmerek prednizona 0,5 mg/kg na dan (do največjega odmerka 25 mg). Po 2 tednih je treba zdravljenje s sistemskim antibiotikom prenehati, dnevni odmerek prednizona pa zmanjšati na 0,25 mg/kg (največ 12,5 mg) na dan za 1 teden, naslednji teden pa zmanjšati na 0,125 mg/kg (največ 5,0 mg) na dan, nato se z zdravljenjem preneha.

Dva tedna po operaciji je treba uvesti lokalno zdravljenje s kortikosteroidom deksametazonom 0,1 % kapljice za oko, ki ne vsebujejo konzervansa. Aplikira se 1 kapljico trikrat na dan za 2 tedna, nato se zmanjša na 1 kapljico dvakrat na dan za 1 teden in nato naslednji teden preide na 1 kapljico enkrat na dan. Lokalno dajanje kortikosteroida se lahko pri trdovratnem vnetju očesa nadaljuje.

Implantaciji mora slediti ustrezen načrt spremljanja.

Za podrobna navodila o pripravi, ukrepih, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti, in odstranjevanju zdravila Holoclar glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na goveji serum in celice 3T3-J2 glodavcev.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

#### Avtologna uporaba

Zdravilo Holoclar je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravilo Holoclar se ne sme uporabiti, če se informacije na ovojnini zdravila in številka serije ne ujemajo z identiteto bolnika.

#### Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Holoclar vsebuje letalno obsevane fibroblastne celice 3T3 glodavca in lahko vsebuje sledove fetalnega govejega seruma. Bolnikov z znano preobčutljivostjo na mišji ali fetalni goveji serum se ne sme zdraviti (glejte poglavje 4.3).

#### Prenos povzročiteljev okužbe

Zdravilo Holoclar lahko vsebuje potencialno kužni biološki material. Čeprav je zdravilo Holoclar testirano glede sterilnosti in mikoplazme, obstaja tveganje prenosa povzročiteljev okužbe. Zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Holoclar, morajo zato bolnike po zdravljenju spremljati glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

#### Previdnostni ukrepi za uporabo

Bolnika je treba temeljito oceniti in pri tem upoštevati ne samo klinično potrebo kandidata, ampak tudi biološke in patofiziološke spremembe v predelu rane, da se opredeli pravi čas vsakega postopka in omogoči pravilna vsaditev in rast matičnih celic živega tkiva, ki sestavljajo zdravilo Holoclar. Sočasne operacije je treba izključiti in jih predvideti ali odložiti na čas po vsaditvi zdravila Holoclar.

Možni dejavniki za zaplete so: nepravilni položaj očesnih vek, brazgotina veznice s skrajšanjem forniksa, roženična ali veznična anestezija ali huda hipesteziya, pterigij in hude oblike suhega očesa. Sočasne težave z očesom je treba pred implantacijo zdravila Holoclar odpraviti.

Pri vseh korakih zdravljenja z zdravilom Holoclar se je treba izogibati lokalnemu lidokainu ali anestetikom, ki vsebujejo adrenalin.

Pri bolnikih z akutnim vnetjem ali okužbami očesa je treba počakati na dokumentirano okrevanje, saj lahko vnetje vpliva na uspeh zdravljenja.

Sočasna uporaba zdravila Holoclar s kapljicami za oči, ki vsebujejo benzalkonijev klorid in/ali druge konzervanse, se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Postopek apliciranja zdravila Holoclar vključuje uporabo antibiotikov in kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2). Za povezane informacije v zvezi z varnostjo naj zdravnik prebere Povzetek glavnih značilnosti za ta zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasni uporabi lokalnega lidokaina ali anestetikom, ki vsebujejo adrenalin, se je treba izogniti, ker zmanjšujejo učinkovitost nastajanja kolonij.

Uporabi kapljic za oko, ki vsebujejo benzalkonijev klorid in/ali druge konzervanse, se je treba izogniti. Benzalkonijev klorid (in druge kvarterne amonijeve spojine) je citotoksičen, zato lahko kapljice za oko, ki vsebujejo ta konzervans, poškodujejo roženični epitelij, posebno še proliferativno bazalno plast, ki je izpostavljena med postopkom implantacije. Izogniti se je treba uporabi drugih citotoksičnih učinkovin.

O interakcijah med zdravilom Holoclar in zdravili, priporočenimi za zdravljenje po biopsiji in po operaciji, ki so omenjene v poglavju 4.2, niso poročali.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Holoclar pri nosečnicah ni.

Ni razpoložljivih študij na živalih o vplivu zdravila na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov in zaradi potrebnega farmakološkega zdravljenja po operaciji se je med nosečnostjo uporabi zdravila Holoclar bolje izogibati.

##### Dojenje

Iz previdnostnih razlogov se implantacija zdravila Holoclar med dojenjem ne priporoča.

##### Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih zdravila Holoclar na plodnost ni.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Holoclar ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi narave kirurškega posega, potrebnega za implantacijo. Zato je treba po zdravljenju z zdravilom Holoclar vožnjo in upravljanje strojev odložiti, bolniki pa morajo upoštevati nasvete lečečega zdravnika.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najresnejša neželena učinka sta perforacija roženice in ulcerozni keratitis, ki se lahko pojavita v 3 mesecih od implantacije zdravila Holoclar in sta povezana s slabo vsaditvijo roženičnih matičnih celic, ter vazovagalna sinkopa v prvih dneh po operaciji zaradi bolečine v očesu. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so očesne bolezni. Najpogostejši neželeni učinki, povezani s kirurškim posegom, so bili bolečina v očesu (4,0 %), defekt roženičnega epitelija (3,4 %) in krvavitev veznice (2,2 %); slednja se povečini pojavi v prvem dnevu po kirurškem posegu in je v večini primerov blage oblike in izgine v nekaj dneh brez zdravljenja.

### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jim implantirali zdravilo Holoclar v kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg, so navedeni v preglednici.

Za razvrstitev neželenih učinkov po pogostnosti so uporabljene naslednje kategorije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba roženice, konjunktivitis	občasni
Bolezni živčevja	vazovagalna sinkopa, glavobol	občasni
	krvavitev veznice, krvavitev v očesu, defekt roženičnega epitelija, abrazija/erozija roženice, glavkom/zvišan očesni tlak, keratitis/ulcerozni keratitis, blefaritis, bolečina v očesu	pogosti
	adhezija veznice, granulom veznice, hiperemija veznice, edem roženice, perforacija roženice, stanjšanje roženice, motnost roženice, hipertrofija roženice, vnetje očesa, hifema, draženje očesa, fotofobija, entropij, trihiza, midriaza, zvečano solzenje	občasni
Bolezni prebavil	navzea	občasni
Bolezni kože in podkožja	podkožna krvavitev, alergijski dermatitis	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	metaplazija implantata, ekstravazacija na mestu implantata, občutek tujka	občasni
	zaplet očesne operacije	pogosti
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	neuspešna vsaditev, raztrganje šiva, persistenten defekt roženičnega epitelija, bruhanje zaradi postopka	občasni

### Opis izbranih neželenih učinkov

Bolečina v očesu (4,0 %) in defekt roženičnega epitelija (3,4 %) sta bila najpogostejša posamična neželena učinka, ki nista bila povezana s kirurškim postopkom. Glavkom (1,9 %) je bil najpogostejši neželeni učinek, ki naj bi bil povezan z zdravljenjem s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Poročila o glavkomu so vključevala neželene učinke očesnega tlaka.

#### Pediatrična populacija

Ni informacij o varnosti zdravila Holoclar pri otrocih, starih do 5 let, pri bolnikih, starih 6 do 17 let, pa so informacije omejene. Pri pediatričnih bolnikih, vključenih v študije HLSTM01 (starosti 13, 14 in 16 let), HLSTM02 (starosti 8 in 14 let) in HOLOCORE (6 do 13 let), se profil neželenih učinkov ni razlikoval od profila pri odrasli populaciji.

#### Starejši

Informacije pri starejših (n = 16, > 65 let starosti) in zelo starih bolnikih (n = 4, 75 do 84 let starosti) so omejene.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, druga zdravila za očesne bolezni, oznaka ATC: S01XA19

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Mehanizem delovanja zdravila Holoclar je nadomestitev roženičnega epitelija in izgubljenih limbusnih matičnih celic pri bolnikih, pri katerih je bil limbus uničen ob opeklini očesa. V postopku popravila roženice je namen apliciranih matičnih celic simetrično in asimetrično razmnoževanje, da pride do diferenciacije in migracije za potrebe regeneracije roženičnega epitelija, pa tudi ohranjanje rezervoarja matičnih celic za zagotavljanje nenehne obnove roženičnega epitelija.

Običajnih študij farmakodinamike za zdravilo Holoclar niso opravili.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila so ocenili v treh retrospektivnih, nerandomiziranih, nekontroliranih študijah zaporednih primerov (HLSTM01, HLSTM02 in HLSTM04), pri katerih so zbrali vse klinične podatke vseh zdravljenih bolnikov z razpoložljivo izvirno dokumentacijo, s spremljanjem do 10 let. Učinkovitost in varnost zdravila Holoclar so ocenili tudi v prospektivni intervencijski, multinacionalni, multicentrični, odprti, nekontrolirani študiji (HLSTM03 ali HOLOCORE), v katero je bilo vključenih skupaj 80 bolnikov, in v njenem dolgoročnem nadaljevanju (HOLOCORE FOLLOW-UP ali HOLOCORE-FU).

Ključna študija HLSTM01 je bila multicentrična, nenadzorovana, nerandomizirana retrospektivna klinična študija zaporednih primerov za ocenjevanje možne učinkovitosti in varnosti zdravila Holoclar v skupini 106 bolnikov obeh spolov, ki so imeli zmerno do hudo pomanjkanje limbusnih matičnih celic (LSCD - limbal stem cell deficiency) zaradi očesnih opeklin. Zmerno do hudo LSCD so opredelili v skladu z neovaskularizacijo površine roženice v vsaj dveh kvadrantih.

V primarno analizo učinkovitosti so bili skupaj vključeni 104 bolniki, stari med 13 in 79 leti (povprečno 46,8 let). V času apliciranja zdravila je bilo povprečno trajanje stanja od poškodbe 18 let (mediana 10 let), 99 % bolnikov je imelo motnost roženice in 90 % jih je imelo hudo okvaro vida (1/10 ali manj po Snellenovi preglednici). Uspeh postopka so ocenili na podlagi prisotnosti stabilnega roženičnega epitelijskega (tj. odsotnosti epitelijskih okvar) brez znatnega ponovnega pojava neovaskularizacije (ne več kot en kvadrant brez vpletenosti osrednjega dela roženice) 12 mesecev po posegu. Za skupaj 75 (72,1 %) zdravljenj poročajo o uspešnem izidu. Te rezultate so potrdili v analizi občutljivosti, v kateri je površinsko neovaskularizacijo ocenil neodvisni ocenjevalec na anonimiziranih fotografijah oči bolnikov, narejenih pred implantacijo zdravila Holoclar in po njej.

Dodatni klinično pomembni parametri so bili ocenjeni kot sekundarna ocena učinkovitosti.

Delež bolnikov s simptomi (bolečina, opekline ali fotofobija) se je v enem letu po postopku (12 bolnikov; 11,5 %) značilno zmanjšal glede na obdobje pred operacijo (40 bolnikov z vsaj enim simptomom; 38,5 %).

Pri enainpetdesetih bolnikih (49,0 %) se je ostrina vida izboljšala za vsaj eno polno črto po Snellenovi preglednici (ali za eno kategorijo pri primerih s hudo okvaro). Delež bolnikov z izboljšano ostrino vida je bil višji pri tistih, ki niso imeli brazgotine roženične strome (15/18 bolnikov, 83,3 %), kot pri tistih z brazgotino (36/81 bolnikov, 44,4 %). Pri pretvorbi vrednosti kategorij za ostrino vida v logaritem najmanjšega kota ločljivosti (LogMAR - Minimum Angle of Resolution) je prišlo v 47 % primerih (40 od 85, pri katerih vrednosti niso manjkale) do izboljšanja, ki je bilo enako ekvivalentom 3 črt po Snellenovi preglednici ali več.

Pri sedeminpetdesetih bolnikih je bila eno leto po uporabi zdravila opravljena keratoplastika s stopnjo uspeha 42,1 % (N = 24) (tj. s stabilnim roženičnim epitelijem brez znatnega ponovnega pojava neovaskularizacije).

Ključna študija HOLOCORE je bila multinacionalno, multicentrično, prospektivno, odprto, nekontrolirano intervencijsko klinično preskušanje za ocenjevanje učinkovitosti in varnosti zdravila Holoclar za obnovev roženičnega epitelijskega pri bolnikih z zmernim do hudim LSCD zaradi očesnih opeklin. V študijo je bilo vključenih skupno 76 odraslih in 4 pediatrični bolniki obeh spolov. Pediatrični bolniki so bili vključeni za oceno varnosti.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil odstotni delež bolnikov z uspehom presaditve po 12 mesecih od prvega zdravljenja. Neodvisni ocenjevalci so na podlagi 2D slik ocenili, da je bila presaditev uspešna pri 41 % odraslih bolnikov z rezultati, ki jih je bilo mogoče oceniti eno leto po prvem zdravljenju, pri 57,8 % bolnikov pa se je v enakem obdobju stopnja površinske neovaskularizacije roženice zmanjšala.

Delež bolnikov z uspešno presaditvijo in drugimi izboljšanimi, o katerem so presojali raziskovalci ustanove z neposrednim instrumentalnim in kliničnim ocenjevanjem bolnikov, je bil večji kot pri neodvisnih ocenjevalcih na podlagi slik. Natančneje so raziskovalci ustanove sodili, da je bil celokupni izid zdravljenja uspešen pri 77,0 % bolnikov, 82 % bolnikov pa ni imelo defektov epitelijskega.

Poleg tega je bil uspeh presaditve po presoji neodvisnih ocenjevalcev večji, ko so presojali po smernicah iz članka o globalnem soglasju, po katerih je imelo ugoden izid 50,9 % bolnikov. Podobno je bilo izboljšanje pri določanju stopnje LSCD v skladu s smernicami iz članka o globalnem soglasju večje (60,9 %) kot stopnja, ocenjena z metodo kvadrantov (pri 57,8 % bolnikov se je stopnja površinske neovaskularizacije roženice po oceni neodvisnih ocenjevalcev znižala).

Pri zadnjem pregledu 82 % bolnikov, ki so prišli na pregled, ni imelo defektov epitelijskega, 49,2 % jih je imelo normalno limbusno hiperemijo, 44,3 % pa normalno občutljivost roženice. Dolgotrajni simptomi LSCD so se izboljšali, 75,4 % bolnikov ni imelo občutka pečenja, 78,7 % bolnikov pa je poročalo o odsotnosti bolečine. Splošni vid se je pri najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - Best



Corrected Visual Acuity) statistično značilno izboljšal v vseh časovnih točkah ( $p < 0,001$ ), splošno zdravstveno stanje pa je v celoti gledano ostalo nespremenjeno.

Bolniki z uspešno vsaditvijo zdravila Holoclar so na koncu študije HOLOCORE (izid eno leto po vsaditvi zdravila Holoclar) vstopili v študijo HOLOCORE-FU, ki je bila zasnovana za dokazovanje dolgoročne varnosti in prenašanja vsaditve zdravila Holoclar in za potrditev koristi do šest let po zdravljenju. Učinkovitost se je ohranjala med celotnim obdobjem spremljanja z minimalnim 60,0-odstotnim uspehom eno leto po presaditvi (1. dan študije HOLOCORE-FU) do največjega 100-odstotnega uspeha šest let po presaditvi (dan 1800 študije HOLOCORE-FU). Za oceno dolgoročne varnosti in prenašanja so združili neželene učinke iz glavne in nadaljevalne študije, s čimer so tudi zagotovili prepoznavanje možnih vzorcev varnosti v podaljšanem obdobju spremljanja. V nadaljevalni študiji se niso pojavili novi hudi neželeni dogodki; poročali so o 1 primeru motnosti roženice, povezane z zdravilom Holoclar.

Poleg tega so dve leti po vsaditvi zdravila Holoclar bolniki, ki so jim naredili keratoplastiko, pokazali uspešno presaditev roženice: 85,7 % ( $n/N = 12/14$ ) pri oceni na podlagi metode kvadrantov in 93,3 % ( $n/N = 14/15$ ), ko je uspeh temeljil na raziskovalčevi celokupni klinični presoji.

Rezultati študije dokazujejo tudi sinergijo med ACLSCT z zdravilom Holoclar in keratoplastiko pri zdravljenju LSCD.

#### Starejši

V študijo HLSTM01 je bilo vključenih skupaj sedem bolnikov (6,7 % študijske populacije) z izhodiščno starostjo 65 let ali več; sedem bolnikov (24,1 %) je bilo originalno vključenih v študijo HLSTM02, 6 bolnikov (8,2 %) pa je bilo vključenih v študijo HOLOCORE. Čeprav je bilo število oseb omejeno, podatki iz teh študij kažejo uspešnost in raven učinkovitosti, podobno tisti, ki so jo ugotovili pri splošni populaciji zdravljenih bolnikov.

Dolgoročni podatki, zbrani v študiji HOLOCORE-FU, so potrdili varnost zdravila Holoclar, ker se niso pojavili nikakršni z zdravilom povezani neželeni učinki, medtem ko je bila stopnja učinkovitosti ohranjena. Dva od 4 bolnikov, ki so ju spremljali v dolgoročni študiji, sta imela uspešen izid: pri enem se je ohranil enak uspeh kot v študiji HOLOCORE, drugi pa je dosegel uspeh po keratoplastiki. Od preostalih dveh bolnikov z neuspešnim izidom na podlagi meritev CNV po kvadrantih je bil izid pri enem bolniku po raziskovalčevi klinični oceni uspešen, tako da je bila po celokupni raziskovalčevi oceni končna uspešnost 75-odstotna.

#### Pediatrična populacija

V študiji HLSTM01 in HLSTM02 je bilo vključenih skupno pet bolnikov, starih 8-17 let. Profil neželenih učinkov pri teh pediatričnih bolnikih se ni razlikoval od odrasle populacije.

V študijo HOLOCORE so bili vključeni 4 bolniki, stari od 6 do 13 let (2 moškega spola in 2 ženskega spola). To majhno število bolnikov ni bilo vključeno v analizo učinkovitosti, a so vsi parametri kazali raven učinkovitosti, podobno tisti, ki so jo ugotovili pri zdravljenih bolnikih na splošno. V pediatrični skupini se je pojavilo skupaj 12 neželenih učinkov, za nobenega niso menili, da je resen, za 2 pa so sodili, da sta mogoče povezana s kirurškim postopkom, ki je povezan s presaditvijo zdravila Holoclar, nobeden pa z zdravilom Holoclar.

Dolgoročni podatki, zbrani v študiji HOLOCORE-FU pri 2 pediatričnih bolnikih (6 in 13 let), vključenih v študijo, so potrdili varnost zdravila Holoclar, ker se niso pojavili nobeni z zdravilom povezani neželeni učinki. Izid učinkovitosti za ta bolnika je bil neuspešen, kar potrjuje negativen rezultat v študiji HOLOCORE za njiju po koncu enoletnega spremljanja. Niso pa predložili dolgoročnih informacij za druga dva pediatrična bolnika, zdravljeni v študiji HOLOCORE z uspešnim izidom po enem letu, ki nista bila vključena v nadaljevalno študijo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo se implantira lokalno.

Zaradi narave in nameravane klinične uporabe zdravila Holoclar običajne študije farmakokinetike glede absorpcije, biotransformacije in izločanja ne pridejo v poštev. Imunohistokemična analiza roženice, pridobljene s keratoplastiko pri bolnikih po zdravljenju z zdravilom Holoclar, je pokazala, da presajene izvorne celice vzpostavijo normalne plasti večslojnega epitelija roženice, ki ne migrirajo v veznico ali navzdol in ne vdirajo v bazalne očesne strukture.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti so bili omejeni na testiranje tumorogenosti humanih avtolognih celičnih kultur *in vitro*. Testi so vključevali kariotip celic, od adhezije neodvisno rast (celično rast v gojišču mehkega agarja) in od rastnega faktorja odvisno proliferacijo. Študije *in vitro* niso razkrile dokazov rasti, neodvisne od pritrđišča in od rastnega faktorja, nenormalnega kariotipa ali dogodkov imortalizacije, kar bi kazalo na tumorogeni potencial.

Varnost zdravila Holoclar je dokazana z rezultati, pridobljenimi v dveh retrospektivnih kliničnih študijah.

Običajne predklinične študije vpliva na razmnoževanje in razvoj zaradi narave in nameravane klinične uporabe zdravila iz avtolognih odraslih celic niso relevantne.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Transportno gojišče (D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium), obogateno z L-glutaminom) fibrinska podpora

### 6.2 Inkompatibilnosti

Formalnih študij kompatibilnosti z zdravilom Holoclar niso opravili, zato tega zdravila ne smemo uporabljati z drugimi zdravili v obdobju po operaciji, dokler ni vzpostavljena popolna celovitost roženičnega epitelija. Izjeme vključujejo nelokalne antibiotike za profilakso in kortikosteroide v obdobju takoj po operaciji.

### 6.3 Rok uporabnosti

36 ur

Zdravilo Holoclar je treba aplicirati najkasneje 15 minut po odprtju primarne ovojnine.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi med 15 °C-25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Ne obsevajte (npr. z rentgenskimi žarki).

Ne sterilizirajte.

Primarni jekleni vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred bakterijsko, glivično in virusno kontaminacijo.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Zdravilo Holoclar je na voljo kot en individualni odmerek zdravljenja v vsebniku z navojnim zamaškom. En vsebnik vsebuje 3,8 cm<sup>2</sup> avtolognega humanega roženičnega epitelija, pritrjenega na fibrinsko podporo in prekrita s transportnim gojiščem.

Vsebnik je položen v sekundarni plastični vsebnik, vse skupaj pa je zaprto v sterilni plastični vreči. Zaprta vreča je položena v nesterilno, toplotno izolirano škatlo za prevoz organov skupaj z merilcem temperature. Na koncu je toplotno izolirana škatla položena v transportno vrečo, ki se zatesni z zadrigo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Holoclar je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

To zdravilo vsebuje biološki material. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Holoclar, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Zdravilo Holoclar je namenjeno izključno avtologni uporabi. Pred implantacijo je treba skrbno preveriti bolnikovo identiteto in jo primerjati z identifikacijo bolnika/darovalca na prevoznih listinah in na vsebniku z zdravilom.

Vsakršno tresenje, obračanje ali druge mehanske obremenitve vsebnika z zdravilom Holoclar je treba preprečiti.

Zdravila Holoclar se ne sme sterilizirati. Skrbno vizualno preglejte vsebnik in zaporko, ali sta kakor koli poškodovana. Če je primarni vsebnik zdravila Holoclar poškodovan, če je okvarjen vizualni izgled zdravila in/ali najdete vidne delce, zdravila ne smete uporabiti in ga morate vrniti proizvajalcu. Če izmerjene vrednosti temperature v izolirni škatli odstopajo od priporočenih pogojev shranjevanja, se posvetujte s proizvajalcem.

Za več informacij preberite izobraževalno gradivo.

### Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

Nenamerni izpostavljenosti zdravilu Holoclar se morate izogibati. V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Holoclar, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

### Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Zdravilo vsebuje potencialno kužen biološki material. Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Holoclar (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Holostem s.r.l.  
Via Glauco Gottardi 100  
41125 Modena  
Italija  
telefon: +39 059 2058070  
telefaks: +39 059 2058115

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/987/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. februar 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 22. februar 2024

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Za varno in učinkovito uporabo zdravila so nujni naslednji dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj: Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce, ki bo omogočalo usposabljanje za ustrezno uporabo zdravila in zmanjševanje tveganj ter bo zajemalo ključne elemente za:

- izbiro bolnikov
- sledljivost bolnikov in uporabo identifikatorjev
- biopsijo, implantacijo in nadaljnjo nego
- kontraindicirano uporabo kapljic za oči, ki vsebujejo benzalkonijev klorid
- sočasni uporabi lokalnega lidokaina ali anestetikov, ki vsebujejo adrenalin, se je treba

izogibati

- tveganje za glavkom in blefaritis
- spodbujanje vključevanja v register
- poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Izobraževalno gradivo mora vključevati tudi Vodnik za izobraževanje in program usposabljanja, ki bo vključeval potrditev zdravnikovega razumevanja zagotovljenega usposabljanja.

Izobraževalno gradivo za bolnike in/ali skrbnike, ki bo obravnavalo naslednje ključne elemente:

- kontraindicirano uporabo kapljic za oči, ki vsebujejo benzalkonijev klorid
- neželene učinke zdravljenja po presaditvi z antibiotiki in kortikosteroidi
- obveščanje bolnikov o registru
- poročanje o domnevnih neželenih učinkih

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **VREČA, KI SE ZAPIRA Z ZADRG**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Holoclar 79 000 – 316 000 celic/cm<sup>2</sup> ekvivalent živega tkiva

*Ex vivo* ekspandiran avtologen humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice.

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz prosojnega okroglega lističa s 300 000 do 1 200 000 viabilnimi celicami avtolognega človeškega roženičnega epitelija (79 000 – 316 000 celic/cm<sup>2</sup>), kar vključuje povprečno 3,5 % (0,4 do 16 %) limbusnih matičnih celic in iz matičnih celic pridobljene prehodne celice ter dokončno diferencirane celice, pritrjene na podporno fibrinsko plast premera 2,2 cm.

Vzdrževane so v transportnem gojišču.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

transportno gojišče (D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium), obogateno z L-glutaminom)  
fibrinska podpora

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

ekvivalent živega tkiva

En vsebnik vsebuje 3,8 cm<sup>2</sup> avtolognega človeškega roženičnega epitelija, pritrjenega na fibrinsko podporo in prekrita s transportnim gojiščem.

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za implantiranje

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Potencialno kužni biološki material.

Z zdravilom ravnajte previdno in ga ne stresajte, ne obračajte in ne izpostavljajte drugim oblikam mehanskih obremenitev.

Samo za avtologno uporabo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: dan / mesec / leto  
Ob uri: ura / minuta (CET)

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi med 15 °C – 25 °C.  
Primarni jekleni vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred bakterijsko, glivično in virusno kontaminacijo.  
Ne zamrzujte.  
Ne sterilizirajte.  
Ne obsevajte (npr. z rentgenskimi žarki).  
Vsaka serija je opremljena s toplotno izolirano škatlo za prevoz organov z nadzorom temperature.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

To zdravilo vsebuje potencialno kužen biološki material. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/987/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Navedba smiselno ni potrebna.>

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

< Navedba smiselno ni potrebna.>

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **PLASTIČNA VREČA (TERCIARNA)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Holoclar 79 000 – 316 000 celic/cm<sup>2</sup> ekvivalent živega tkiva

*Ex vivo* ekspandiran avtologen humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice.

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz prosojnega okroglega lističa s 300 000 do 1 200 000 viabilnimi celicami avtolognega humanega roženičnega epitelija (79 000 – 316 000 celic/cm<sup>2</sup>), kar vključuje povprečno 3,5 % (0,4 do 16 %) limbusnih matičnih celic in iz matičnih celic pridobljene prehodne celice ter dokončno diferencirane celice, pritrjene na podporno fibrinsko plast premera 2,2 cm.

Vzdrževane so v transportnem gojišču.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

transportno gojišče ((D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium), obogateno z L-glutaminom)  
fibrinska podpora

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

ekvivalent živega tkiva

En vsebnik vsebuje 3,8 cm<sup>2</sup> avtolognega humanega roženičnega epitelija, pritrjenega na fibrinsko podporo in prekrita s transportnim gojiščem.

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za implantiranje

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Potencialno kužni biološki material.

Z zdravilom ravnajte previdno in ga ne stresajte, ne obračajte in ne izpostavljajte drugim oblikam mehanskih obremenitev.

Samo za avtologno uporabo.

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: dan / mesec / leto  
Ob uri: ura / minuta (CET)

#### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi med 15 °C – 25 °C.  
Primarni jekleni vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred bakterijsko, glivično in virusno kontaminacijo.  
Ne zamrzujte.  
Ne sterilizirajte.  
Ne obsevajte (npr. z rentgenskimi žarki).  
Vsaka serija je opremljena s toplotno izolirano škatlo za prevoz organov z nadzorom temperature.

#### **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

To zdravilo vsebuje potencialno kužen biološki material. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

#### **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/987/001

#### **13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

Lot:  
Ime in priimek bolnika:  
Rojstni datum bolnika:

#### **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

#### **15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Navedba smiselno ni potrebna.>

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

< Navedba smiselno ni potrebna.>

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VSEBNIK Z NAVOJNIM ZAMAŠKOM**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Holoclar

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

DATUM:

URA: (časovni pas)

**4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot:

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Holostem s.r.l.



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Holoclar 79 000 – 316 000 celic/cm<sup>2</sup> ekvivalent živega tkiva

*Ex vivo* ekspandiran avtologni humani roženični epitelij, ki vsebuje matične celice

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred prejemom zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s kirurgom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s kirurgom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

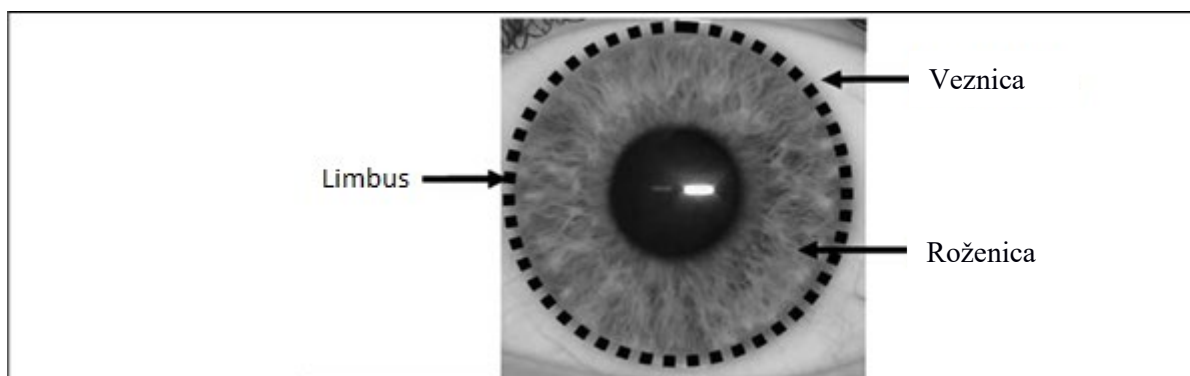
1. Kaj je zdravilo Holoclar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Holoclar
3. Kako uporabljati zdravilo Holoclar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Holoclar
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Holoclar in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Holoclar je zdravilo, ki se uporablja za nadomestitev poškodovanih roženičnih celic. Roženica je prosojna plast, ki prekriva obarvano šarenico na sprednjem delu očesa, vključno z limbusnimi celicami, ki običajno pomagajo ohranjati vaše oko zdravo.

Zdravilo Holoclar je sestavljeno iz plasti vaših lastnih celic, ki so bile vzgojene (ekspandirane *ex vivo*) iz vzorca limbusnih celic, ki jih zdravnik vzame iz vašega očesa s pomočjo majhnega kirurškega postopka, ki se imenuje biopsija. Vsak pripravek zdravila Holoclar je narejen posebej in je namenjen samo za enkratno zdravljenje, vendar pa se lahko zdravljenje ponovi. Celice, ki se uporabijo za izdelavo zdravila Holoclar, se imenujejo avtologne limbusne celice.

- **Avtologno** pomeni, da gre za vaše lastne celice.
- **Limbus ali roženični rob** je del očesa. To je obroč, ki obkroža obarvano sredino (šarenico) očesa. Na sliki je prikazano, kje v očesu je limbus.
- Limbus vsebuje **limbusne celice**, ki običajno pomagajo ohranjati oko zdravo. Nekatere med njimi so **matične celice**, ki lahko tvorijo nove celice. Te nove celice lahko nadomestijo poškodovane celice v očesu.



Zdravilo Holoclar se vsadi z namenom, da popravi poškodovano površino očesa pri odraslih. Pri hudih poškodbah očesa zaradi fizikalnih ali kemijskih opeklin lahko pride do močnega brazgotinjenja in poškodovanja limbusa. Poškodba limbusa ustavi običajno celjenje, kar pomeni, da se poškodba očesa nikoli prav ne popravi.

Z odvzemom nekaj zdravih limbusnih celic se v laboratoriju vzgoji nova plast zdravega tkiva na podporni fibrinski plasti, beljakovinskem ogrodju. Kirurg nato to plast tkiva vsadi v poškodovano roženico, kar očesu pomaga pri normalnem celjenju.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Holoclar**

### **Zdravila Holoclar ne smete prejeti:**

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na goveji serum in mišje celice.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden prejmete zdravilo Holoclar, se posvetujte s kirurgom.

Zdravilo Holoclar je pripravljeno posebej za vas iz vaših lastnih celic, zato se ga ne sme uporabiti za nikogar drugega.

Če imate akutno okužbo očesa ali oteklo, rdeče (vneto) oko, je treba z zdravljenjem počakati, dokler ne okrevate.

Pri izdelavi zdravila Holoclar se uporabita dve živalski sestavini. Ena je fetalni goveji serum iz krav, ki pomaga pri rasti vaših celic. Druga sestavina je posebna vrsta inaktiviranih mišjih celic, ki se uporablja za gojenje limbusnih celic. Če ste alergični na katero koli od teh sestavin, tega zdravila ne boste smeli prejeti (glejte zgoraj pod naslovom »Zdravila Holoclar ne smete prejeti«).

Če imate katero od naslednjih težav z očesom, je treba te težave pred uporabo zdravila odpraviti:

- nepravilnosti vek
- brazgotine veznice (zaščitne plasti, ki prekriva beli del očesa) s poškodbo predela, kjer veznica prehaja v notranjost očesnih vek (skrajšanje forniksa)
- nezmožnost zaznavanja bolečine v očesu (anestezija ali hipestezija roženice ali veznice);
- rast veznice čez roženico (ptorigij)
- huda oblika suhega očesa

### **Drugi razlogi, zakaj zdravila Holoclar ni mogoče uporabiti**

Četudi je kirurg že naredil biopsijo, se pravi odvzel majhen vzorec limbusnih celic, ki je potreben za gojenje zdravila, se morda z zdravilom Holoclar ne boste mogli zdraviti. To se lahko zgodi v primeru, ko odvzeti delec očesnega tkiva ni dovolj dober za izdelavo zdravila Holoclar, pa tudi ko celic v

laboratoriju ni mogoče vzgojiti, ali če vzgojene celice ne izpolnjujejo vseh zahtev po kakovosti. Vaš kirurg vas bo o tem obvestil.

### **Otroci in mladostniki**

Do sedaj je bilo zdravljeno le majhno število otrok, zato je malo podatkov o tem, ali je zdravljenje varno za uporabo pri otrocih in kako učinkovito je.

### **Težave z ledvicami in jetri**

Če imate bolezen jeter ali ledvic, se pred začetkom zdravljenja pogovorite s svojim kirurgom.

### **Druga zdravila in zdravilo Holoclar**

Nekatere kapljice za oko vsebujejo konzervans, imenovan benzalkonijev klorid. Ta sestavina poškoduje celice, ki sestavljajo zdravilo Holoclar. Ne uporabljajte kapljic, ki vsebujejo benzalkonijev klorid in/ali druge konzervanse. Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, je treba odložiti zdravljenje s tem zdravilom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Holoclar se vsadi v oko s pomočjo kirurškega posega, kar vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zato ne smete voziti po tem, ko vam v oko vsadijo zdravilo Holoclar, dokler vam kirurg ne pove, da je to varno. Natančno upoštevajte kirurogov nasvet.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Holoclar**

Zdravilo Holoclar lahko predpiše in uporablja le očesni kirurg v bolnišnici.

Zdravljenje z zdravilom Holoclar je dvostopenjski postopek.

### **1. obisk: Biopsija**

Ob prvem obisku bo kirurg opravil biopsijo, kar pomeni, da vam bo odstranil zelo majhen košček tkiva, ki vsebuje limbusne celice (iz očesa). Pred biopsijo vam bo kirurg dal kapljice za oko, s katerimi bo oko omrtvičil. Nato bo naredil biopsijo. Iz tkiva, pridobljenega na ta način, se bo nato naredilo zdravilo Holoclar. Po biopsiji vam bo kirurg predpisal antibiotik, s katerim bo zmanjšal možnost za okužbo.

Do izdelave zdravila Holoclar bo minilo nekaj tednov.

### **2. obisk: Vsaditev zdravila Holoclar**

Ob drugem obisku vam bo kirurg:

- omrtvičil oko
- odstranil zabrazgotinjeno površino roženice
- jo zamenjal z zdravilom Holoclar

Na dan operacije vam bo kirurg omrtvičil oko in s šivi pritrdil novo roženico, da bo preprečil premikanje zdravila Holoclar. Veke na operiranem očesu bodo zlepljene skupaj s pomočjo posebnega lepilnega traku še tri dni po posegu, preko očesa pa boste še 10 do 15 dni po posegu nosili obvezo.

Po posegu vam bodo predpisali zdravila, da bi zagotovili popolno okrevanje: antibiotike za zmanjšanje možnosti okužbe in steroide za zmanjšanje otekline in draženja. **Zelo** pomembno je, da jemljete vsa zdravila, ki vam jih kirurg predpiše, sicer se lahko zgodi, da zdravilo Holoclar ne bo delovalo. Za nadaljnje informacije o teh zdravilih preberite navodila za uporabo posameznih zdravil, ki jih prejimate.

Če imate dodatna vprašanja o zdravljenju z zdravilom Holoclar, se posvetujte s kirurgom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov zadeva oko, nekatere pa povzroči tudi operacija ali z njo povezano farmakološko zdravljenje. Večina neželenih učinkov je blaga in izginejo v nekaj tednih po operaciji.

Najresnejši neželeni učinki so težave z roženico (erozija) in perforacija roženice, ki jih povzroči neuspešno zdravljenje in se lahko pojavijo v 3 mesecih po vsaditvi zdravila Holoclar. V tem primeru se obrnite na kirurga.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- krvavitev okoli mesta operacije, kjer je bilo vstavljeno zdravilo Holoclar
- težave z roženico (erozija)
- zvišan očesni tlak (glavkom)
- bolečina v očesu
- vnetje roženice
- vnetje očesnih vek (blefaritis)
- zapleti na očeh zaradi operacije

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- očesne motnje – lepljiva očesna veča, podplute oči, oteklo in vneto oko, perforacija, stanjšanje in motnost roženice, draženje očesa, zasukanje očesne veče, rast trepalnic navznoter, razširitev zenice in solzenje
- občutljivost na svetlobo
- spremenjena rast celic okoli vsadka (metaplazija)
- občutek tujka v očesu
- okužba roženice
- vnetje veznice (konjunktivitis)
- pretrganje šivov
- omedlevica
- glavobol
- slabost s siljenjem na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- krvavitev iz kože očesne veče
- alergijski dermatitis

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte s kirurgom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Holoclar

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in nad 15 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Do operacije shranjujte zdravilo Holoclar v jeklenem vsebniku v plastični vreči. To je za zagotovitev zaščite pred kontaminacijo z bakterijami.

Zdravila Holoclar se ne sme obsevati ali sterilizirati.

Ker se zdravilo uporablja med operacijo, je za pravilno shranjevanje zdravila pred uporabo in med njo ter za pravilno odstranjevanje odgovorno osebje bolnišnice.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Holoclar**

- Učinkovina je sestavljena iz 300 000 – 1 200 000 vaših živih očesnih celic, od katerih je povprečno 3,5 % matičnih celic. En kvadratni centimeter zdravila Holoclar vsebuje 79 000 – 316 000 celic.
- Pomožni snovi sta dve: ena je fibrin – prosojna podporna plast, ki zagotavlja nepoškodovanost zdravila Holoclar, druga pa je tekoča in vsebuje aminokislino, vitamine, soli in ogljikove hidrate, s pomočjo katerih se celice shranijo v viali in se imenuje D-MEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) gojišče za celice, obogateno z L-glutaminom.

### **Izgled zdravila Holoclar in vsebina pakiranja**

Zdravilo Holoclar je plast celic za vsaditev v oko. Celice se ohranjajo žive v majhnem sterilnem vsebniku. Zdravilo je pakirano v številne plasti zaradi zaščite pred bakterijami in zaradi zagotavljanja, da je zdravilo Holoclar 36 ur na stabilni temperaturi - pod pogojem, da je shranjeno na sobni temperaturi (15-25 °C).

Eno pakiranje vsebuje odmerek za posamezno zdravljenje, ki je dovolj velik za prekritje roženice.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100,

Modena, 41125,

Italija

telefon: +39 059 2058070

faks: +39 059 2058115

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

### Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Holoclar je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

To zdravilo vsebuje človeške roženične epiteljske celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Holoclar, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

## Priprava pred uporabo

Zdravilo Holoclar je zdravilo za napredno zdravljenje, ki je pripravljeno za presaditev. Zdravilo Holoclar sme uporabljati le ustrezno izobražen in kvalificiran kirurg.

## Uporaba zdravila

### *Vsaditev*

Zdravilo Holoclar je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravilo Holoclar se ne sme uporabiti, če se informacije na nalepkah zdravila in številka serije ne ujemajo z identiteto bolnika.

Zdravilo Holoclar je treba uporabiti v aseptičnih pogojih v povezavi z limbusno peritomijo, pripravo veznice in ekscizijo roženičnega fibrovaskularnega tkiva pri pripravi dna defekta. Nato je treba tkivo v kulturi vstaviti pod pripravljeno veznico. Odvečni del vsadka se obreže, rob pa se prekrije z veznico in pritrdi z 2 ali 3 šivi iz vikrila ali svile 8/0, da se rana fizično zapre in implantat zavaruje. Veke se zaprejo preko vsadka s pomočjo trakov Steri-strip.

Zdravilo Holoclar se načeloma vsadi v lokalni retrobulbarni ali parabolbarni anesteziji. Po presoji kirurga se lahko uporabijo drugi anesteziološki postopki, z izjemo lokalne anestezije z lidokainom ali anestetikov, ki vsebujejo adrenalin.

Sočasna uporaba zdravila Holoclar z očesnimi kapljicami, ki vsebujejo benzalkonijev klorid in/ali druge konzervanse, ni priporočljiva.

Postopek uporabe zdravila Holoclar vključuje dajanje antibiotikov in kortikosteroidov.

Po vsaditvi se mora uvesti ustrezna shema lokalnega in sistemskega protivnetnega in profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja.

Implantaciji mora slediti ustrezen načrt spremljanja.

## Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Holoclar, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

## Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Holoclar (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.