

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Holoclar 79.000-316.000 cellule/cm² di tessuto vivente da coltura di cellule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

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

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Holoclar consiste in un foglio circolare trasparente formato da 300.000-1.200.000 cellule epiteliali corneali umane autologhe vitali (79.000-316.000 cellule/cm²), che includono in media il 3,5% (0,4-16%) di cellule staminali limbari, di cellule transitoriamente amplificate e di cellule terminalmente differenziate, derivate da cellule staminali, fissate su un supporto di fibrina del diametro di 2,2 cm e conservate nel mezzo di trasporto.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Tessuto vivente da coltura di cellule.
Foglio trasparente circolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e grave compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la biopsia sono necessari almeno 1-2 mm² di tessuto limbare non danneggiato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La quantità di cellule da somministrare dipende dalla dimensione (superficie in cm²) della superficie corneale.

Ogni preparazione di Holoclar contiene una dose di trattamento singola con un numero di cellule sufficiente a coprire l'intera superficie corneale. La dose raccomandata di Holoclar è di 79.000-316.000 cellule/cm², che corrispondono a 1 cm² di prodotto per 1 cm² di difetto. Ogni preparazione di Holoclar è destinata a un solo trattamento. Il trattamento può essere ripetuto se il medico curante lo ritiene indicato.

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione epatica e renale

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per impianto.

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

Biopsia

Per la produzione di Holoclar, è necessaria una biopsia di 1-2 mm² di tessuto limbare non danneggiato. La biopsia viene effettuata in anestesia locale. L'occhio è sottoposto a lavaggio della superficie con una soluzione salina bilanciata sterile per irrigazione oculare, seguito da distacco della congiuntiva dal limbo per esporre il sito da cui verrà prelevato il campione di cornea. Per rimuovere la biopsia viene praticata un'incisione di 2 x 2 mm.

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

Trattamento post-biopsia

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

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

Impianto

Holoclar è destinato solo all'uso nella rigenerazione autologa delle cellule staminali limbari, in linea con l'indicazione terapeutica approvata, e deve essere somministrato in condizioni asettiche insieme a peritomia limbare, rimozione della congiuntiva ed escissione del tessuto fibrovascolare della cornea in preparazione del letto lesionato. In seguito, l'innesto viene inserito sotto la congiuntiva rimossa. L'innesto in eccesso viene tagliato e il bordo coperto con la congiuntiva applicando 2 o 3 punti (suture) di vicryl o seta 8/0 al fine di formare un sigillo fisico della lesione e fissare l'impianto. Le palpebre vengono generalmente tenute chiuse sopra l'innesto con una striscia steri-strip.

Holoclar viene generalmente impiantato in anestesia topica retrobulbare o parabolbare. A discrezione del medico possono essere utilizzate altre procedure anestesiolgiche.

Trattamento post-operatorio

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

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

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

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

Per informazioni sulla preparazione e la manipolazione di Holoclar, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Holoclar è un prodotto autologo e non deve in alcun caso essere somministrato a persone diverse dal paziente donatore.

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

Holoclar può contenere materiale biologico potenzialmente infetto; tuttavia, il rischio è ritenuto basso e controllato al momento della produzione.

Precauzioni d'impiego

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

I colliri contenenti cloruro di benzalconio e/o altri conservanti devono essere evitati. Il cloruro di benzalconio (così come gli altri composti quaternari dell'ammonio) è citotossico e i colliri contenenti tale conservante possono danneggiare l'epitelio corneale appena rigenerato. Altri agenti citotossici devono essere evitati.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi sono perforazione corneale e cheratite ulcerativa, che possono verificarsi entro 3 mesi dall'impianto di Holoclar e sono correlate all'instabilità dell'epitelio corneale, e sincope vasovagale, che si verifica il primo giorno dopo l'intervento a causa del dolore oculare. Le reazioni avverse più comuni sono disturbi oculari. La reazione che si è verificata più frequentemente in relazione alla procedura chirurgica è stata l'emorragia congiuntivale (5%) che compare soprattutto il primo giorno dopo l'intervento e tende ad essere di lieve entità e a scomparire entro alcuni giorni senza alcun trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse verificatesi nei pazienti a cui è stato impiantato Holoclar sono riportate nella tabella.

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione della cornea	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Sincope vasovagale	Non comune
Patologie dell'occhio	Blefarite	Molto comune
	Emorragia della congiuntiva, emorragia oculare, difetto epiteliale della cornea, dolore oculare, glaucoma/aumento della pressione intraoculare, cheratite ulcerativa	Comune
	Aderenza congiuntivale, iperemia congiuntivale, edema corneale, perforazione della cornea, irritazione oculare, fotofobia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Emorragia sottocutanea	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Metaplasia dell'impianto	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rottura di sutura	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Blefarite (10,5%) e difetto epiteliale della cornea (3,5%) sono state le reazioni avverse singole più comuni non correlate alla procedura chirurgica. Il glaucoma (3,5%) è stata la reazione avversa più comune correlata al trattamento con corticosteroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Le segnalazioni di glaucoma includono reazioni avverse relative alla pressione intraoculare.

Popolazione pediatrica

Non vi sono informazioni sulla sicurezza di Holoclar nei bambini di età inferiore ai 7 anni e sono disponibili solo informazioni limitate in pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni. Nei pazienti pediatrici inclusi negli studi HLSTM01 (età 13, 14 e 16 anni) e HLSTM02 (età 8 e 14 anni), il profilo delle reazioni avverse non è stato diverso da quello della popolazione adulta.

Anziani

Esistono solo informazioni limitate sui pazienti anziani (n=12, >65 anni) e molto anziani (n=2, 75-84 anni).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

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

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

Non sono stati condotti studi farmacodinamici convenzionali su Holoclar.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia del medicinale è stata valutata in uno studio di coorte multicentrico, di serie di casi, non controllato e retrospettivo condotto su 106 pazienti (studio HLSTM01) di entrambi i sessi, trattati per la presenza di un deficit di cellule staminali limbari (Limbal stem cell deficiency, LSCD) da moderato a grave. Il LSCD da moderato a grave è stato definito in base all'invasione di almeno due quadranti della superficie corneale da parte di nuovi vasi superficiali. In totale 104 pazienti, di età compresa tra 13 e 79 anni (media 46,8 anni), sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria. Al momento della somministrazione del prodotto, la durata media della malattia a partire dalla lesione era di 18 anni (mediana 10 anni), il 99% dei pazienti presentava un'opacità corneale e il 90% di essi presentava una compromissione grave della vista (1/10 o meno sulla tabella di Snellen). Il successo della procedura è stato valutato in base alla presenza di un epitelio corneale stabile (cioè, all'assenza di difetti corneali) senza recidiva significativa di neovascolarizzazione (non più di un quadrante senza coinvolgimento centrale della cornea) 12 mesi dopo l'intervento. In totale, sono stati riportati 75 (72,1%) trattamenti con esito positivo. Questi risultati sono stati confermati da un'analisi di sensibilità, nella quale la neovascolarizzazione superficiale è stata valutata da un esaminatore indipendente a partire da fotografie in cieco degli occhi dei pazienti scattate prima e dopo l'impianto di Holoclar.

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

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

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

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

Anziani

Lo studio HLSTM01 ha arruolato in totale 7 pazienti (6,7% della popolazione dello studio) di età al basale pari o superiore a 65 anni e altri 7 pazienti (24,1%) sono stati inclusi nello studio HLSTM02. Anche se limitati dal basso numero di soggetti, i dati di entrambi gli studi hanno mostrato un tasso di successo nella popolazione anziana pari a circa il 70% dei casi trattati. Questo livello di efficacia è simile a quello osservato nei pazienti trattati in generale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Holoclar in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit di cellule staminali limbari dovuto a ustioni oculari (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il prodotto viene impiantato localmente.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

36 ore.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare tra 15 e 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Non irradiare (ad es. con raggi X).

Non sterilizzare.

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

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

Holoclar è fornito come dose di trattamento singola contenuta in un contenitore con tappo a vite. Ogni contenitore contiene 3,8 cm² di epitelio corneale umano autologo fissato su un supporto di fibrina e coperto con un mezzo di trasporto.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Vedere il materiale educativo per ulteriori informazioni.

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere restituiti al produttore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.,
Via Palermo 26/A,
43122, Parma,
Italia
Telefono: +3905212791
Fax: +390521 774468
E-mail: info@chiesigroup.com

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

EU/1/14/987/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17/02/2015

Data del rinnovo più recente: 15/01/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Holostem Terapie Avanzate S.R.L.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100, Italia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Holostem Terapie Avanzate S.R.L.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100, Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza di questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

- Selezione dei pazienti
- Tracciabilità dei pazienti e utilizzo di identificatori
- Biopsia, impianto e cure di follow-up
- Controindicazioni all'uso di colliri contenenti benzalconio cloruro
- Rischio di glaucoma e blefarite
- Incoraggiamento ad arruolare pazienti nel registro
- Segnalazione degli effetti indesiderati sospetti

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

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

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

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 7 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio interventistico multinazionale, multicentrico, prospettico, in aperto, non controllato (HLSTM03) per valutare l'efficacia e la sicurezza del trapianto di cellule staminali limbari autologhe coltivate per il ripristino dell'epitelio corneale in pazienti con deficit di cellule staminali limbari dovuto a ustioni oculari	Relazione finale sullo studio clinico, giugno 2022