
Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

HOLOCLAR®

Vzdelávacia príručka pre skríning a predoperačnú a pooperačnú liečbu pacientov, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu epitelu rohovky rekonštruovaného z limbálnych kmeňových buniek

Túto príručku treba čítať spolu so Súhrnom charakteristických vlastností lieku Holoclar®

Držiteľ registračného povolenia: Chiesi Farmaceutici S.p.A. (Chiesi)

Kontaktné miesto zákazníckeho servisu: holoclar@chiesi.com

Vykazovanie orgánom dozoru nad liekmi: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Výrobca: Holostem Terapie Avanzate S.r.l (HTA)

Kontaktné miesto – kvalifikovaná osoba: qualified.person@holostem.com

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

Obsah

1	Aký je účel tejto vzdelávacej príručky?	4
2	Čo je Holoclar®?	4
3	Na čo sa Holoclar® používa?	4
4	Ako sa používa Holoclar®?	5
5	Lekárske postupy liečby liekom Holoclar®	5
5.1	Fáza I: Výber pacientov a poučenie	8
5.1.1	Posúdenie nedostatku limbálnych buniek	8
5.1.2	Posúdenie sprievodných ochorení	9
5.1.3	Poučenie pacienta	9
5.1.4	Pacientov súhlas	9
5.2	Fáza II: Biopsia	10
5.2.1	Naplánovanie biopsie	10
5.2.2	Vyšetrenie pred biopsiou	10
5.2.3	Vyšetrenie v deň biopsie	12
5.2.4	Preprava a uchovávanie skúmavky	13
5.2.5	Procedúra biopsie	13
5.2.6	Liečba po biopsii	14
5.3	Fáza III: Implantácia epitelového štetu	14
5.3.1	Procedúra implantácie lieku Holoclar®	15
5.3.2	Pooperačná liečba	17
5.4	Fáza IV: Odporúčané pokračujúce návštevy	18
5.4.1	Po 3 dňoch	18
5.4.2	Po 14 dňoch	19
5.4.3	Po 45 dňoch	19
5.4.4	Po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch	19
5.5	Sekundárny implantát	20
6	Najčastejšie nežiaduce účinky	21

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia: 9.1
Dátum vydania: 26. októbra 2018

7	Nahlásenie podozrenia na nežiaduce účinky	21
8	Kľúčové body pri monitorovaní používania a rizík lieku Holoclar®.....	22
9	Ďalšie informácie pre zdravotníckych pracovníkov	22
10	Prevádzková procedúra liečby liekom Holoclar®	23
10.1	Fáza I: Výber pacientov a plánovanie biopsie	24
10.2	Fáza II: Biopsia	25
10.3	Fáza III: Implantácia epitelového štetu	29
10.4	Fáza IV: Odporúčané následné návštevy	31
11	Zoznam príloh.....	33
11.1	Príloha 1: Formulár žiadosti o biopsiu	34
11.2	Príloha 2: Formulár potvrdenia biopsie	35
11.3	Príloha 3: Formulár žiadosti o implantát	36
11.4	Príloha 4: Formulár potvrdenia implantácie	37
11.5	Príloha 5 Formulár skrínngu na infekčné choroby.....	38

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

1 Aký je účel tejto vzdelávacej príručky?

Vzdelávacia príručka je zdrojom informácií pre zdravotníckych pracovníkov špecializujúcich sa na očné chirurgiu, ktorí plánujú použiť liek Holoclar®, ktorý obsahuje autológne ľudské bunky epitelu rohovky.

Príručku treba vždy čítať spolu so schváleným Súhrnom charakteristických vlastností lieku.

2 Čo je Holoclar®?

Holoclar® je priehľadný kruhový plát obsahujúci 300 000 – 1 200 000 životaschopných autológnych epitelových buniek ľudskej rohovky (79 000 – 316 000 buniek/cm²); obsahuje priemerne 3,5 % limbálnych kmeňových buniek a prechodne proliferujúcich a terminálne diferencovaných buniek odvodených od kmeňových buniek. Tieto bunky sú expandované ex vivo z autológnej biopsie získanej zo zdravého oka alebo z nepoškodenej časti oka (v prípade obojstranného zranenia). Tieto expandované bunky sú pripojené k priehľadnej podpornej fibrínovej vrstve s priemerom 2,2 cm ponorenej v transportnom médiu.

3 Na čo sa Holoclar® používa?

Holoclar® je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou s jednostrannou alebo obojstrannou deficienciou limbálnych kmeňových buniek (definovaná ako prítomnosť povrchovej neovaskularizácie rohovky aspoň v dvoch kvadrantoch rohovky zahŕňajúca strednú časť rohovky a výrazne znížená ostrosť videnia) v dôsledku fyzikálnych alebo chemických popálenín oka. Na biopsiu sa vyžaduje minimálne 1 – 2 mm² nepoškodeného limbu.

Každý prípravok Holoclar® je zamýšľaný ako jednorazová liečba. Liečba sa môže opakovať, ak to ošetrojúci lekár považuje za indikované. Tento výrobok smie podať iba kvalifikovaný očný chirurg, ktorý bol formálne vyškolený o tom, ako používať Holoclar®.

Holoclar® je určený iba na autológne použitie. Má sa použiť v spojení s odstránením fibrovaskulárneho tkaniva rohovky (príprava lôžka defektu), s fyzikálnym utesnením lézie (prišíť spojovky) a pooperačnou antibiotickou a protizápalovou liečbou.

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

4 Ako sa používa Holoclar®?

Holoclar® je autológný liek. Musí sa použiť u toho istého pacienta (prijemcu), od ktorého bola biopsia získaná. **Akákoľvek chyba v tejto oblasti by mohla mať za následok reakciu na cudzie tkanivo, odmietnutie transplantátu, a / alebo neúčinnosť liečby.** Z týchto dôvodov je nevyhnutné, aby sa zabránilo pochybnostiam o totožnosti pacienta vo všetkých fázach liečby.

Pacienti liečení liekom Holoclar® musia byť vždy identifikovaní menom, priezviskom a dátumom narodenia, ktoré musia byť uvedené v dokumentoch a záznamoch (papierových i elektronických), ktoré sa používajú počas celej pacientovej liečby: od fázy pred a po biopsii až po implantačné procedúry. Centrum nemocnice musí potvrdiť, že toho istého dňa neboli na biopsiu a spracovanie objednaní dvaja pacienti s tým istým menom a dátumom narodenia.

V deň biopsie okrem mena, priezviska a dátumu narodenia, budú zhromaždené ďalšie údaje na podporu vysledovateľnosti, vrátane pohlavia, postihnutého oka, príčiny LSCD, trvanie choroby, mena lekára - chirurga, dátumu a miesta odberu (adresa pracoviska). Akonáhle bude biopsia spracovaná, číslo šarže zo spracovania biopsie bude použité po zvyšok procesu postimplantačných kontrol a sledovaní. Chirurg bude informovaný o čísla šarže. Je dôležité, aby číslo šarže bolo zaznamenané v pacientových záznamoch.

Ak existuje v týchto troch údajoch nejaký rozpor, chirurg musí kontaktovať zákaznícky servis spoločnosti Chiesi alebo kvalifikovanú osobu Holostem Terapie Avanzate HTA (ak je uvedená v príslušnej dokumentácii zásielky) a vyjasniť si situáciu.

Holoclar® smie podávať iba riadne vyškolený a kvalifikovaný chirurg, a jeho použitie je obmedzené len na nemocnice.

5 Lekárske postupy liečby liekom Holoclar®

Použitie lieku Holoclar® v sebe zahŕňa dva chirurgické postupy: procedúru biopsie a procedúru implantovania autológneho štetu epitelu rohovky.

Celkový proces sa vykonáva v štyroch fázach, ktoré sú opísané v kapitolách 5.1 až 5.4; sú podporované kontrolným zoznamom priebehu operácie uvedeným v kapitole 10, v ktorom sú uvedené všetky úlohy potrebné na dokončenie každej fázy. Organizáciu priebehu a dopravy biopsie a lieku Holoclar® riadi spoločnosť Chiesi.

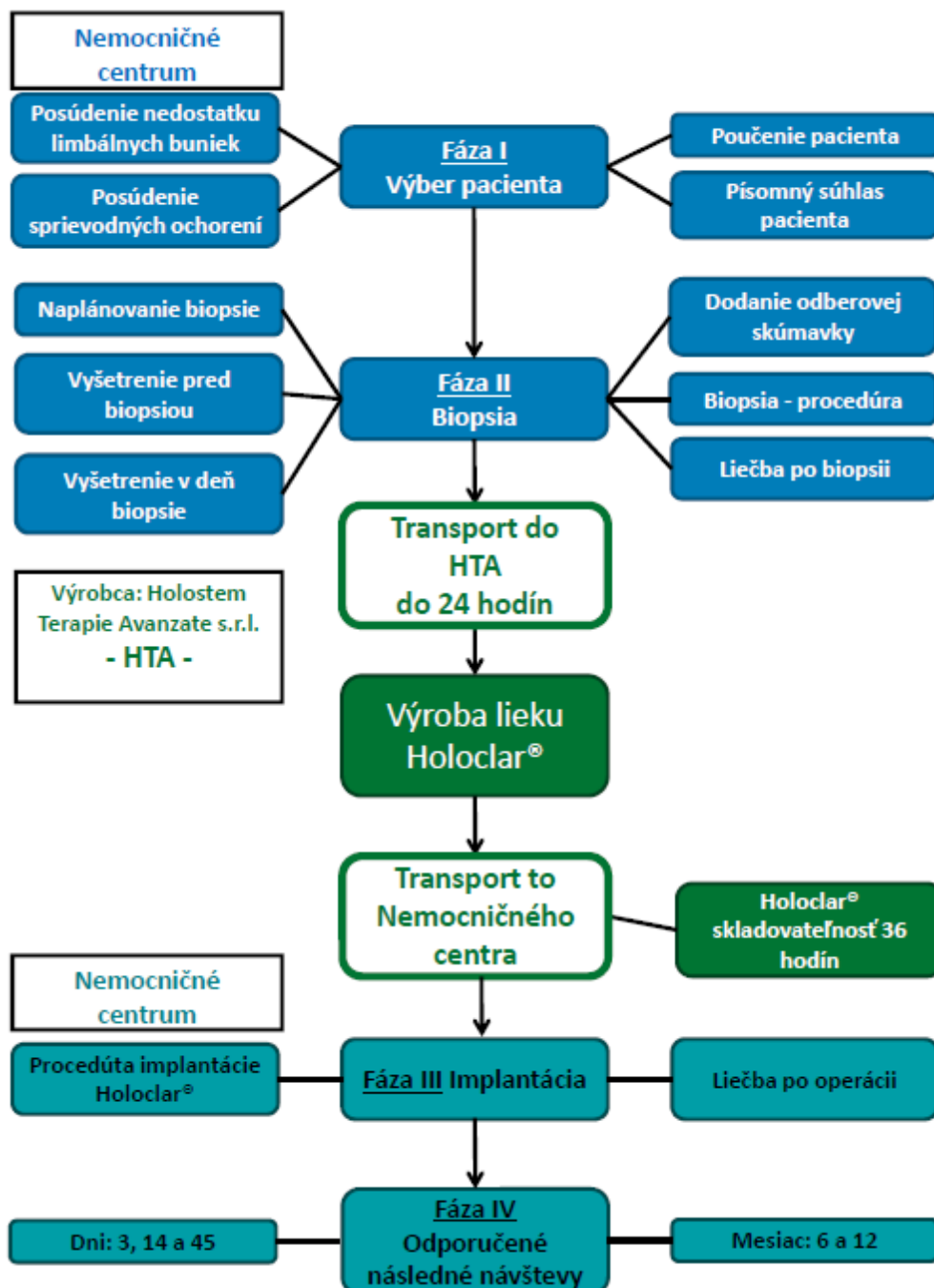
Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

Proces terapeutického ošetrenia, ktorý vykonáva nemocničné stredisko, je rozdelený do nasledujúcich fáz:

- Fáza I: Výber pacienta a poučenie
- Fáza II: Biopsia
- Fáza III: Implantácia epitelového štetu
- Fáza IV: Odporúčané následné návštevy

Vývojový diagram na strane 5 ilustruje rôzne fázy postupu Holoclar®.

VÝVOJOVÝ DIAGRAM POSTUPU HOLOCLAR®



Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

5.1 Fáza I: Výber pacientov a poučenie

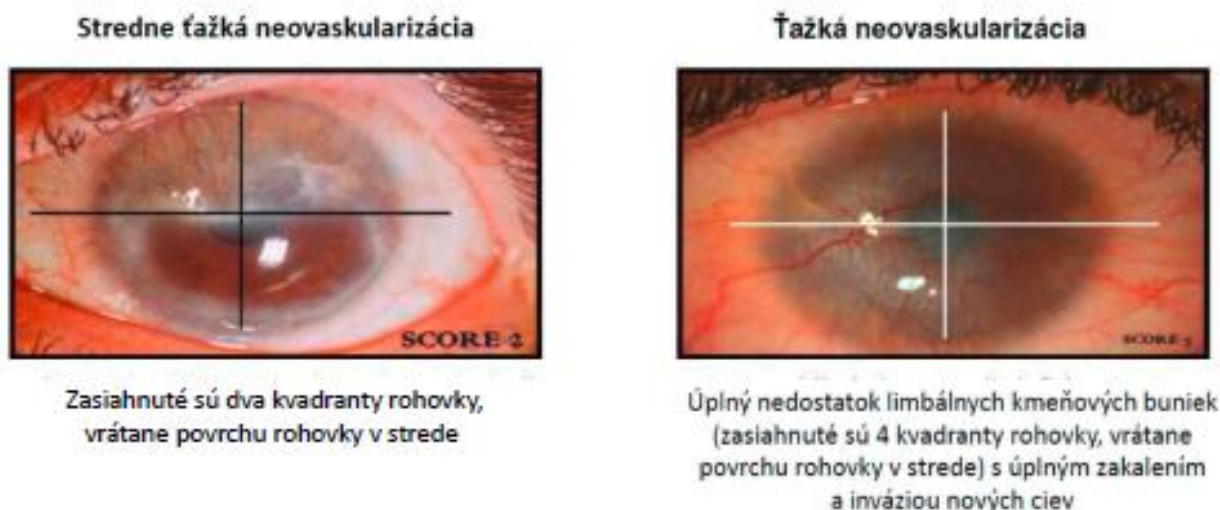
Holoclar® sa používa u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým nedostatkom limbálnych kmeňových buniek v dôsledku fyzikálnych alebo chemických popálenín oka. Všetky úlohy súvisiace s prvou fázou nájdete v kapitole 10.1.

5.1.1 Posúdenie nedostatku limbálnych buniek

Pre potenciálnych kandidátov na liečbu Holoclar® je dôležité, aby im očný chirurg urobil hĺbkové posúdenie a aby stanovil stupeň nedostatku limbálnych buniek. Je to potrebné preto, aby sa na liečbu podľa autorizovanej liečebnej indikácie pre Holoclar® vybrali len pacienti so stredne ťažkým až ťažkým nedostatkom limbálnych buniek (čo je definované ako prítomnosť povrchovej neovaskularizácie rohovky najmenej v dvoch kvadrantoch rohovky vrátane stredu rohovky, spojená s vážne narušenou zrakovou ostrosťou). Naproti tomu pacienti, u ktorých je tento nedostatok len mierny, by Holoclar® dostávať nemali.

Nedostatok limbálnych buniek je stav rohovky, ktorý sa vyznačuje nedostatočným nahrádzaním buniek epitelu rohovky, ktorý sa spočiatku prejavuje opakujúcimi sa alebo pretrvávajúcimi poruchami epitelu, zápalom a následným posunom spojovky a neovaskularizáciou. Posúdenie neovaskularizácie rohovky (čiže počet zapojených kvadrantov, obrázok 1) a posúdenie poškodenia epitelu (na základe farbenie fluoresceínom) očným špecialistom sú kľúčovými podmienkami pre diagnózu a posúdenie závažnosti. Toto posúdenie sa musí urobiť skôr než sa bude pokračovať s použitím lieku Holoclar®.

Obrázok 1: Posúdenie závažnosti neovaskularizácie



Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

5.1.2 Posúdenie sprievodných ochorení

Pacienti s popáleninami oka môžu mať iné sprievodné problémy s očami. Ak sú tieto problémy prítomné, **nasledujúce stavy treba upraviť ešte pred procedúrami biopsie a implantácie lieku Holoclar®, inak sa táto procedúra nemôže vykonať**:

- Zjazvenie spojoviek so skrátením fornixu
- Silne suché oko, napr. skúška Schirmer I < 5 mm/5 min
- Anestézia rohovky alebo spojovky alebo ťažká hypestézia
- Aktívny očný zápal
- Nesprávna poloha viečka
- Pterýgium

Pacienti so známou precitlivosťou na niektorú z pomocných látok uvedených v kapitole 6.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku musia byť pred ďalším pokračovaním formálne posúdení lekárom.

Z preventívnych dôvodov nie je vhodné používať Holoclar® počas tehotenstva a dojčenia.

5.1.3 Poučenie pacienta

Pacient musí byť poučený o všetkých skutočnostiach týkajúcich sa procedúr spojených s liečbou Holoclar®. Každý potenciálny pacient musí dostať Informačnú príručku pacienta ešte predtým, ako od neho získame akýkoľvek súhlas. Ak by mal takýto pacient akékoľvek otázky, musí mu byť poskytnutá dostatočná pomoc.

5.1.4 Pacientov súhlas

Je nevyhnutné, aby všetci pacienti podpísali formulár informovaného súhlasu (*Informed Consent Form* – ICF), ktorý umožňuje spracovanie osobných údajov a skladovanie biologického materiálu v HTA. Podpísanú kópiu treba poskytnúť spoločnosti Chiesi spolu so žiadosťou o liečbu liekom Holoclar®.

Požiadavka, aby sa to stalo, je výslovne uvedená vo formulári žiadosti o biopsiu v *prílohe 1*.

V prípade, ak sa od nemocničného strediska vyžaduje použitie interného formulára informovaného súhlasu pre predoperačnú a pooperačnú liečbu, potom sa tento typ podpísaného formulára informovaného súhlasu nemusí posilať spoločnosti Chiesi; pamätajte však, že to nestačí na pokrytie spracovania osobných údajov.

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

Ak potrebujete poradiť s vyplňaním formulára informovaného súhlasu na účely spracovania osobných údajov a skladovanie biologického materiálu, obráťte sa na spoločnosť Chiesi.

5.2 Fáza II: Biopsia

Všetky úlohy súvisiace s druhou fázou nájdete v kapitole 10.2.

5.2.1 Naplánovanie biopsie

Formulár žiadosti o biopsiu (*príloha 1*) treba vyplniť a poslať spoločnosti Chiesi, aby sa potvrdili podrobnosti vzťahujúce sa na biopsiu.

Nemocničné stredisko navrhne dátum biopsie a spoločnosť Chiesi ho potvrdí. Použije sa na to Formulár žiadosti o biopsiu a Formulár potvrdenia biopsie (*príloha 1 a 2*).

Potvrdený dátum biopsie sa posudzuje s ohľadom na plánovanie a logistické potreby. Ak sa z akéhokoľvek dôvodu nepodarí v stanovený deň urobiť biopsiu, predpokladá sa, že nemocničné stredisko nedokázalo biopsiu vykonať. V takomto prípade musí chirurg naplánovať novú biopsiu a vrátiť nepoužité odberné skúmavky.

5.2.2 Vyšetrenie pred biopsiou

Vyšetrenie pred biopsiou zahŕňa prvý skríning na infekčné choroby. Akákoľvek infekčná choroba zistená pri skríningu nezabráni pacientovi dostať liečbu liekom Holoclar®, no ovplyvní podmienky, za ktorých sa uskutoční kultivácia limfálnych kmeňových buniek. Počas celého výrobného procesu bude potenciálne infekčný biologický materiál oddelený.

Stanovenie profilu infekčnej choroby

Tento profil zdokumentuje nemocničné stredisko pomocou *prílohy 5*, s pripojenou kópiou sérologických výsledkov. Spoločnosť Chiesi vyhodnotí konzistentnosť a úplnosť tohto profilu. **Biopsia sa musí vykonať do 30 dní odo dňa vyšetrenia**, nakoľko vyšetrenia platia len jeden mesiac. Ak sa nedá biopsia vykonať v tejto lehote, je potrebné naplánovať nový dátum biopsie a primerane k nemu sa musí zopakovať aj skríning na infekčné choroby.

Najviac 30 dní pred biopsiou sa musia posúdiť tieto infekčné choroby:

- HIV 1 a 2
- Hepatitída A (HAV)
- Hepatitída B (HBV)
- Hepatitída C (HCV)

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia: 9.1
Dátum vydania: 26. októbra 2018

- Syfilis
- Humánný T-lymfotropický vírus I (HTLV-I)
- Humánný západonílsky vírus (WNV)

Chirurg zodpovedný za biopsiu vyberie laboratórium, ktoré má vykonať analýzu. Môže to byť interné laboratórium nemocničného strediska alebo externé laboratórium. Aby sa umožnilo integrované posúdenie infekčnosti podľa výsledkov skúšok a aby sa posúdila úplnosť, v nasledujúcich tabuľkách sú znázornené schémy posudzovania.

Tabuľky posudzovania infekčnosti

VÍRUS HEPATITÍDY A

MARKER			KLINICKÝ OBRAZ ZODPOVEDAJÚCI	RIZIKO INFEKČNOSTI
Ag	IgG	IgM		
+	-	-	INFEKCIA ZÍSKANÁ NEDÁVNO, ALEBO NESPRÁVNA INFORMÁCIA – VYŽIADAJTE OVERENIE	Neznáma
+	-	+	AKTÍVNA INFEKCIA	ÁNO
+	+	+	AKTÍVNA INFEKCIA	ÁNO
+	+	-	IMUNITA ZÍSKANÁ PREKONANOU INFEKCIOU ALEBO OČKOVANÍM	NIE
-	-	-	BEZ INFEKCIE	NIE

VÍRUS HEPATITÍDY B

MARKER			KLINICKÝ OBRAZ ZODPOVEDAJÚCI	RIZIKO INFEKČNOSTI
HBsAg	HBsAb	HBcAb		
+	-	-	AKTÍVNA / NEDÁVNA / NEPREKONANÁ INFEKCIA / NEDÁVNA INFEKCIA BEZ KLINICKÝCH PRÍZNAKOV	ÁNO
-	+	+	IMUNITA ZÍSKANÁ PREKONANOU INFEKCIOU	NIE
-	+	-	IMUNITA ZÍSKANÁ OČKOVANÍM	NIE
-	-	-	BEZ INFEKCIE	NIE

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
 Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
 Verzia: 9.1
 Dátum vydania: 26. októbra 2018

VÍRUS HEPATITÍDY C, HIV, HTLV-I

MARKER		KLINICKÝ OBRAZ ZODPOVEDAJÚCI	RIZIKO INFEKČNOSTI
Ag	Ab		
+	-	INFEKCIA ZÍSKANÁ NEDÁVNO, ALEBO NESPRÁVNA INFORMÁCIA – VYŽIADAJTE OVERENIE	Neznáma
+	+	AKTÍVNA INFEKCIA	ÁNO
-	-	BEZ INFEKCIE	NIE

SYFILIS

MARKER	KLINICKÝ OBRAZ ZODPOVEDAJÚCI	RIZIKO INFEKČNOSTI
+	AKTÍVNA INFEKCIA	ÁNO
-	BEZ INFEKCIE	NIE

ZÁPADONÍLSKY VÍRUS

MARKER Ab	KLINICKÝ OBRAZ ZODPOVEDAJÚCI	RIZIKO INFEKČNOSTI
+	AKTÍVNA INFEKCIA	ÁNO
-	BEZ INFEKCIE	NIE

5.2.3 Vyšetrenie v deň biopsie

V deň biopsie je potrebné urobiť druhý skrining na infekčné choroby. Nemocničné stredisko pošle spoločnosti Chiesi aktualizáciu pacientovho stavu z hľadiska infekčných chorôb a to vo forme uvedenej v *prílohe 5*, s priloženou kópiou sérologických výsledkov.

Po tomto oznámení spoločnosť Chiesi najprv preskúma správu o vyšetrení, či je konzistentná a úplná a správu preskúma aj z hľadiska zmeny stavu infekčnosti.

Oznámenie o zmene stavu infekčnosti sa musí nahlásiť, pretože môže ovplyvniť podmienky výroby pri pokračovaní procesu výroby lieku Holoclar®.

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

Preto je prítomnosť prílohy 5 a súvisiacich správ podstatnou podmienkou potvrdenia dátumu implantácie štetu.

5.2.4 Preprava a uchovávanie skúmavky

Keď sa potvrdí dátum biopsie, HTA dodá pred biopsiou odbernú skúmavku na biopsiu. K odbernej skúmavke bude priložené transportné médium, dokumentácia, pokyny a materiály pre následnú prepravu biopsie do HTA. K zásielke bude priložená aj druhá odberná skúmavka pre náhradné použitie.

5.2.5 Procedúra biopsie

Identifikátor pacienta	
Fáza	ÚLOHA
B 1	Podporný štáb nemocnice musí nahliadnuť do pokynov spoločnosti Chiesi, týkajúcich sa prevzatia sterilnej odbernej skúmavky na uchovávanie bioptického materiálu a na jej prepravu do HTA (pozri kapitolu 10.2). Odporúča sa tento postup zaznamenať.
B 2	Použite lokálnu anestéziu (napríklad oxybupokaín) alebo para / retrobulbárnu anestéziu (napríklad mepivakaín alebo bupivakaín) UPOZORNENIE: Nepoužívajte lokálne lidokaín ani anestetiká obsahujúce adrenalin
B 3	Povrch oka niekoľkokrát vypláchnite vyváženým soľným roztokom (<i>balanced salt solution</i> – BSS)
B 4	Oddel'te spojovky od limbu, aby ste odkryli miesto odberu vzorky. (Ako miesto biopsie vzorky odporúčame prednostne horný limbus. Ak je horný limbus poškodený alebo je v blízkosti poškodenej oblasti, vyberte spodný limbus. Ak je aj spodný limbus poškodený alebo je v blízkosti poškodenej oblasti, potom vyberte iné miesto.)
B 5	Pomocou skalpelu na jedno použitie 15 – 30° urobte rez dlhý 2 mm, tesne pred limbálnou cievou. Potom pomocou kotúčového lamelového noža urobte lamelárnu disekciu na spôsob „kapsy“ (hĺbka by mala byť taká, ako je potrebné na zdvihnutie lamely z limbusu rohovky, aby sa dosiahla povrchová stróma).
B 6	DÔLEŽITÉ: Nerobte koaguláciu na povrchu oka pred odobratím bioptického materiálu, pretože môžete poškodiť kmeňové bunky.

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia: 9.1
Dátum vydania: 26. októbra 2018

Identifikátor pacienta	
Fáza	ÚLOHA
B 7	Bioptický materiál dajte do skúmavky obsahujúcej sterilné prepravné médium (skúmavku poskytna HTA). Pred biopsiou musí byť skúmavka vždy uložená vo svojom zásobníku 95 kPa spolu so záznamníkom údajov a nádoba musí byť uložená v prepravnom boxe.
B 8	UPOZORNENIE: Počas prepravy musí byť skúmavka uložená pri teplote +2 až +8 ° C. Médium <u>nesmie</u> zmraziť..
B 9	Chirurgické nože, ktoré boli v kontakte s prepravným médium sa nesmú znovu použiť na povrchu oka bez predchádzajúceho umytia pomocou BBS, vzhľadom na možné riziko reakcie tkaniva na bielkoviny obsiahnuté v médiu.
B 10	V prípade nutnosti prišite spojovku pomocou nylonu 10/0 . Obväz sa nevyžaduje.
B 11	Vyplňte nálepku na skúmavke, uveďte všetky požadované informácie a vyplňte formuláre v balení.
B 12	<i>Bioptický materiál sa musí odoslať okamžite po odbere, pretože HTA musí tento bioptický materiál spracovať do 24 hodín od odobratia.. Riadte sa pokynmi HTA na manipuláciu a prepravu vzorky.</i>

5.2.6 Liečba po biopsii

Po biopsii je potrebný zodpovedajúci profylaktický režim liečbou lokálnym antibiotikom.

5.3 Fáza III: Implantácia epitelového štepu

Potvrdený dátum procedúry implantácie musí vyhovieť týmto pravidlám:

- Musí k nemu dôjsť minimálne 50 dní po biopsii.
- Tento interval je len pre technické a organizačné účely a nemá žiadny vplyv na kvalitu kultúry, ku ktorej sa vzťahuje. Akékoľvek zrušenie v dôsledku kvality bude oznámené pred implantáciou štepu.
- Dátum implantácie môže byť zrušený alebo zmenený pred rozmrazením buniek (7 dní pred implantáciou), v prípade zdravotníckych / organizačných ťažkostí zdravotným strediskom

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

alebo HTA. Takéto oznámenie sa musí uskutočniť najneskôr v lehote uvedenej na tento účel v prílohe 4. Zrušenia po tomto dátume spôsobí zničenie príslušnej kultúry a pacient nedostane liečbu. Preto, aby sa dala vykonať ďalšia procedúra a nie je dostupný žiaden ďalší zmrazený materiál vhodný na novú - sekundárnu kultiváciu, musí sa biopsia opakovať.

- Dátum implantácie možno upraviť 2-3 dni pred predpokladaným dátumom implantácie. Možno ho posunúť o 1 deň skôr alebo až 3 dni neskôr ako je pôvodne potvrdený dátum. Táto zmena závisí len na rýchlosti rastu kultúry, a HTA ho nemôže ovplyvniť. Táto nezvyčajná možnosť bude vyžadovať úpravu dátumu implantácie štepu.
- Dátum implantácie môže byť zrušený aj po rozmrazení kultúry, kvôli kvalite kultúry, ktorá môže znemožniť HTA poskytnutie štepu. Zrušenie môže byť oznámené vášmu nemocničnému stredisku až 1 – 2 dni pred odhadovaným dátumom implantácie.

Chirurg vykonávajúci procedúru musí overiť, že totožnosť pacienta zodpovedá totožnosti uvedenej v dokumentácii zásielky.

Všetky úlohy súvisiace s treťou fázou nájdete v kapitole 10.3. Odporúča sa nafilmovať chirurgický výkon, ak je to možné.

5.3.1 Procedúra implantácie lieku Holoclar®

Identifikátor pacienta	
Fáza	ÚLOHA
I 1	Výber NON-lokálnej anestézie je na uvážení chirurga. Zvážte para/retrobulbárnu anestéziu s bupivakainom alebo ropivakainom na dosiahnutie dlhšieho účinku, alebo celkovú anestéziu. UPOZORNENIE: Nepoužívajte lidokaín ani adrenalín. UPOZORNENIE: Ak pacient vníma pocity v anestetizovanej oblasti, tak s procedúrou nepokračujte.
I 2	Urobte limbálnu peritómiu niekoľko milimetrov mimo limbu. Použite vhodnú koaguláciu. Spodnú spojovku odtiahnite asi o 0,75 mm od spodnej hranice, aby sa vytvorila kapsa, do ktorej môžete vsunúť epitel rohovky s kmeňovými bunkami na fibríne (Holoclar®).

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia: 9.1
Dátum vydania: 26. októbra 2018

Identifikátor pacienta	
Fáza	ÚLOHA
I 3	Urobte panektómiu: odstráňte spojkovú fibrovaskulárnu vrstvu; nájdite úroveň štiepenia medzi fibrovaskulárnym panusom a strómou. Podľa možnosti sa vyhnite keratektómii.
I 4	Vyplachujte vyváženým soľným roztokom (BBS) a zároveň dávajte pozor, aby sa nevyskytovali konzistentné krvné straty, ktoré by mohli tvoriť krvné zhluky („vrecká“) pod epitelovým štepom (ktorý sa má aplikovať).
I 5	So štepom zaobchádzajte veľmi opatrne, aby nedošlo k mechanickému namáhaniu v dôsledku pokrčenia, natiahnutia alebo ohnutia. Jemne vyberte štep z primárneho kontajnera, a to tak, že ho necháte vyklízuť na hladký povrch vhodnej sterilnej podložky. Vhodnú podložku môžete získať napríklad tak, že použijete časť jednostranne adhezívneho papiera určeného na vymedzenie operačného poľa. DÔLEŽITÉ: Aby sa zabránilo poškodeniu tkaniva spojeného so zmenou pH prostredia v dôsledku výmeny plynov s okolím, doba, po ktorú zostane vnútro primárneho obalu otvorené a vystavené pôsobeniu vzduchu by mala byť čo najkratšia. Štep sa nikdy nesmie aplikovať, ak od otvorenia primárneho kontajnera uplynulo viac než 15 minút.
I 6	Ak sa výrobok počas prepravy skrútil alebo zložil, opatrne ho rozložte pomocou klieští. Dávajte pozor, aby „drsná“ strana štepu smerovala nahor. S výrobkom manipulujte čo najmenej a len na jeho vonkajších okrajoch. Nechajte výrobok sklízuť na podložie. Môžete na to použiť vyvážený soľný roztok, alebo môžete opatrne zľahka ťahať výrobok kliešťami, držiak ho na okraji štepu.
I 7	Ak sa pod štepom objavia akékoľvek vzduchové bubliny, netlačte na štep v snahe odstrániť ich. Namiesto toho ho opatrne na jednej strane zdvihnite, aby sa vzduchové bubliny dostali von. Ak to nie je možné, odsajte vzduch pomocou injekčnej striekačky. Všeobecne možno povedať, že je veľmi dôležité nevyvíjať nijaký tlak na horný povrch v snahe zlepšiť priľnavosť. Mechanické namáhanie totiž môže viesť k poškodeniu kmeňových buniek, obsiahnutých v produkte.
I 8	Skráťte prebytok produktu a okraj zakryte spojkovou. Použitie na to dva alebo najviac tri spojkové stehy (8/0 Vicryl alebo hodváb).

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia: 9.1
Dátum vydania: 26. októbra 2018

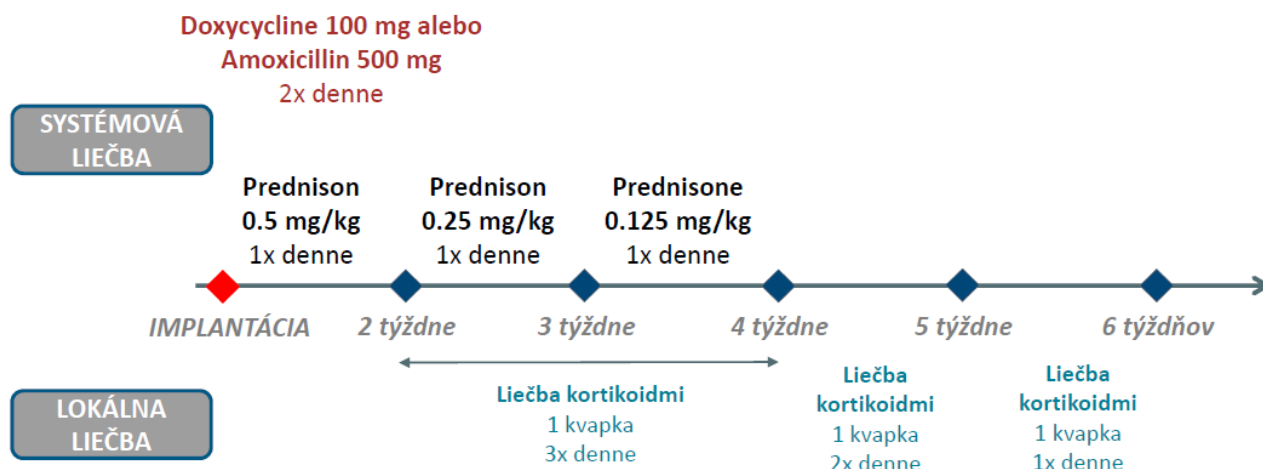
Identifikátor pacienta	
Fáza	ÚLOHA
I 9	Ak treba zlepšiť polohu, nehýbte výrobkom pomocou klieští, ale použite vyvážený soľný roztok, ktorý aplikujete injekčnou striekačkou medzi produkt a spodný povrch. Nechajte ihlu naspodku a pohybom injekčnej striekačky jemne hýbte výrobkom.
I 10	Neaplikujte lokálne antibiotiká alebo iné lokálne lieky.
I 11	Zatvorte viečka pomocou Steri-prúžkov.

5.3.2 Pooperačná liečba

Po implantácii aplikujte vhodný režim lokálnej a systémovej protizápalovej a profylaktickej liečby antibiotikami.

- Počas 2 týždňov odo dňa operácie podávajte doxycyklín 100 mg tablety dvakrát denne (alebo amoxicilín 500 mg dvakrát denne) a perorálny prednizón v dennej dávke 0,5 mg / kg (až do maximálnej dávky 25 mg) na deň. Po dvoch týždňoch podávanie ukončíte liečbu systémovými antibiotikami a dennú dávku prednizónu obmedzte na 0,25 mg / kg (maximum 12,5 mg) za deň po dobu 1 týždňa, potom na 0,125 mg / kg (maximum 5,0 mg) denne počas nasledujúceho týždňa a potom jeho podávanie ukončíte.
- Počas 2 týždňov odo dňa operácie aplikujte liečbu topickým kortikosteroidom (očné kvapky dexametazónu 0,1%, bez konzervačných látok) 1 kvapku trikrát denne po dobu 2 týždňov, potom ju znížte na 1 kvapku dvakrát denne po dobu 1 týždňa a 1 kvapku raz denne počas ďalšieho týždňa. V prípade pretrvávajúceho zápalu oka môže liečba topickým kortikosteroidom pokračovať.

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018



Je potrebné sa vyhnúť očným kvapkám, ktoré obsahujú benzalkóniumchlorid, a / alebo iné konzervačné látky. Benzalkóniumchlorid (rovnako ako iné kvartérne amóniové zlúčeniny), je cytotoxický a očné kvapky, ktoré obsahujú túto konzervačnú látku, môžu poškodiť nanovo regenerovaný epitel rohovky. Je potrebné sa vyhnúť aj ďalším cytotoxickým prípravkom.

5.4 Fáza IV: Odporúčané pokračujúce návštevy

Všetky úlohy súvisiace so štvrtou fázou nájdete v kapitole 10.4. Pokračujúce návštevy treba robiť podľa klinického posúdenia. Ak sa pacient zúčastňuje Registra, nahláste zozbierané údaje pomocou formulára Case Report Form podľa protokolu.

5.4.1 Po 3 dňoch

- Všeobecné lekárske vyšetrenie
- Zaznamenajte a nahláste nežiaduce reakcie
- Zaznamenajte súčasne užívané lieky
- Odstráňte z viečok Steri-prúžky

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

- Podľa potreby použite jednorazové lubrikanty s kyselinou hyalurónovou 0,15 % alebo metylcelulózou
- Obväz na oku ponechajte 10 – 15 dní po aplikácii štetu

5.4.2 Po 14 dňoch

- Všeobecné lekárske vyšetrenie
- Zaznamenajte a nahláste nežiaduce reakcie
- Zaznamenajte súčasne užívané lieky
- Odstráňte stehy spojovky
- Začatie profylaktickú liečbu topickými steroidmi
- Ukončíte liečbu antibiotikami
- Obmedzte dávkovanie systémových kortikosteroidov

5.4.3 Po 45 dňoch

- Všeobecné lekárske vyšetrenie
- Zaznamenajte a nahláste nežiaduce reakcie (osobitnú pozornosť venujte možnému výskytu blefaritídy a glaukómu)
- Zaznamenajte súčasne užívané lieky
- Vyhodnoťte príznaky (bolesť, fotofóbia a pálenie), miestny zápal a infekciu
- Zistite integritu epitelu rohovky

5.4.4 Po 6 mesiacoch a po 12 mesiacoch

- Všeobecné lekárske vyšetrenie
- Zaznamenajte a nahláste nežiaduce reakcie (osobitnú pozornosť venujte možnému výskytu blefaritídy a glaukómu)
- Zaznamenajte súčasne užívané lieky

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

- Vyhodnoťte príznaky (bolesť, fotofóbia a pálenie), miestny zápal a infekciu
- Zistite integritu epitelu rohovky
- Zaznamenajte povrchovú neovaskularizáciu a vyhodnoťte zákal rohovky
- Vyhodnoťte najlepšiu korigovanú zrakovú ostrosť

V prípade podozrivého klinického obrazu možno vykonať aj iné špecifické testy a posúdenia, ako je impresná cytológia.

Každoročné kontroly sa odporúčajú. V prípade potreby ich možno vykonávať po prvej kontrole po roku. Každoročné kontroly závisia od uváženia klinického lekára a môžu zahŕňať nasledujúce:

- Všeobecné lekárske vyšetrenie
- Zaznamenajte a nahláste nežiaduce udalosti (osobitnú pozornosť venujte blefaritíde a glaukómu)
- Zaznamenajte súčasne užívané lieky
- Vyhodnoťte príznaky (bolesť, fotofóbia a pálenie), miestny zápal a infekcia
- Zistite integritu epitelu rohovky
- Zaznamenajte povrchovú neovaskularizáciu a vyhodnoťte zákal rohovky
- Vyhodnoťte najlepšiu korigovanú zrakovú ostrosť

5.5 Sekundárny implantát

Pri kontrole po 12 mesiacoch možno posúdiť vhodnosť druhého implantátu Holoclar®, a to na základe stupňa povrchovej neovaskularizácie rohovky a integrity epitelu podľa indikácie lieku Holoclar® (pozri bod 3). Vhodným pacientom možno transplantovať Holoclar® vyrobený z druhej zmrazenej alikvotnej časti, ak je k dispozícii z prvej biopsie a ak to stabilita zmrazeného materiálu umožňuje.

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

6 Najčastejšie nežiaduce účinky

Najčastejší nežiaduci účinok, ktorý možno očakávať v súvislosti s chirurgickým postupom, je krvácanie spojoviek (5%), ktoré sa objaví väčšinou v priebehu prvého dňa po operácii. Býva mierne a po niekoľkých dňoch zmizne aj bez liečby. Medzi najbežnejšie možné nežiaduce účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientov) patria poruchy očí: blefaritída (10,5 %), poškodenie epitelu rohovky (3,5 %) a glaukóm (3,5 %) spôsobený pravdepodobne liečbou kortikosteroidmi podávanou po implantácii štepu.

Medzi menej časté účinky ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ pacientov), ktoré boli hlásené v súvislosti s použitím lieku Holoclar®, patria: adhézia spojovky, hyperémia spojoviek, edém rohovky, perforácia rohovky, podráždenie oka, fotofóbia, metaplázia, infekcia rohovky, vazovagálna synkopa, podkožné krvácanie a prasknutie stehu.

Najzávažnejšie nežiaduce účinky sú perforácia rohovky a ulcerózna keratitída, ku ktorej môže dôjsť do 3 mesiacov od implantácie lieku Holoclar® v súvislosti s nestabilitou epitelu rohovky, a vazovagálna synkopa, ktorá sa vyskytuje počas prvého dňa po operácii v dôsledku bolesti očí.

Poznámka: potrebné sa vyhnúť očným kvapkám, ktoré obsahujú benzalkóniumchlorid, a / alebo iné konzervačné látky. Benzalkóniumchlorid (rovnako ako iné kvartérne amóniové zlúčeniny), je cytotoxický a očné kvapky, ktoré obsahujú túto konzervačnú látku, môžu poškodiť nanovo regenerovaný epitel rohovky. Je potrebné sa vyhnúť aj ďalším cytotoxickým prípravkom.

7 Nahlásenie podozrenia na nežiaduce účinky

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchlu identifikáciu nových informácií o bezpečnosti. Žiadame zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje nepretržité sledovanie pomeru prínosu / rizika lieku. Žiadame zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky cez systém: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

8 Kľúčové body pri monitorovaní používania a rizík lieku Holoclar®

Najdôležitejším aspektom riadenia rizík lieku Holoclar® je nasledovať prísne postupy, ktoré sa odporúčajú v tejto vzdelávacej príručke a úzko dodržiavať Súhrn charakteristických vlastností lieku, aby sa zabezpečilo, že výrobok sa používa tak, ako to bolo zamýšľané.

Je známe, že u pacientov, ktoré môžu potrebovať Holoclar®, sa vyskytuje glaukóm a zápal očného viečka. Tieto ochorenia sa budú považovať za nežiaduce účinky osobitného záujmu, ktoré majú byť vyžiadané a starostlivo monitorované s cieľom objasniť ich povahu a kauzálny vzťah.

Údaje o používaní lieku Holoclar® v špeciálnych populáciách sú obmedzené. Nie sú žiadne odporúčania pre tehotné a dojčiace ženy, deti do 18 rokov, staršie osoby, ani retransplantovaných pacientov.

Keď bude liek Holoclar® uvedený na trh, bude spoločnosť Chiesi zhromažďovať údaje v registri pacientov po mnoho rokov za účelom sledovania účinkov lieku Holoclar® a zlepšenia znalostí o jeho použití u pacientov.

Informácie o registri pacientov (prípadne iných prebiehajúcich alebo plánovaných štúdiách) treba prediskutovať s pacientom.

K účasti v registri by mali byť prizvaní všetci pacienti (ak nie sú zapísaní do štúdie, ktorú sponzoruje spoločnosť Chiesi), aby sa tak podporili vedecké poznatky o tom, ako liek Holoclar® používa v bežnej klinickej praxi, a to formou neintervenčného monitorovania jeho používania a bezpečnosti.

9 Ďalšie informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Spoločnosť Chiesi môže poskytnúť ďalšie informácie týkajúce sa použitia lieku Holoclar®.

Kontaktné miesto:

Zákaznícky servis spoločnosti Chiesi: holoclar@chiesi.com

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

10 Prevádzková procedúra liečby liekom Holoclar®

Činnosti sa vykonávajú v jednotlivých fázach, ako je to opísané v nasledujúcich odsekoch. Organizáciu priebehu a dopravy biopsie a lieku Holoclar® riadi spoločnosť Chiesi.

Nasledujúce stránky sú určené na použitie ako kontrolný zoznam, a môžu byť vytlačené pre každého pacienta.

Fáza	ČINNOSŤ
1	Výber pacientov a poučenie
2	Biopsia
3	Implantácia epitelového štepu
4	Odporúčané následné návštevy

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia: 9.1
Dátum vydania: 26. októbra 2018

10.1 Fáza I: Výber pacientov a plánovanie biopsie

Identifikátor pacienta			
Čas	Fáza	ÚLOHA	SPLNENÉ
viac než 45 dní pred biopsiou	1.1	1) Vyhodnoťte klinický stav potenciálneho pacienta. 2) Získajte informovaný súhlas so spracovaním osobných údajov a skladovaním biologického materiálu	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_ 9.1

Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo

Verzia: 9.1

Dátum vydania: 26. októbra 2018

10.2 Fáza II: Biopsia

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáza	ÚLOHA PRE HC	CHIESI / HTA	SPLNENÉ
minimálne 45 dní pred biopsiou	2.1	1) Obráťte sa na zákaznícky servis spoločnosti Chiesi (holoclar@chiesi.com) a dohodnite si možné dátumy biopsie. 2) Predložte: - Informovaný súhlas so spracovaním osobných údajov a skladovaním biologického materiálu - Formulár žiadosti o biopsiu (Príloha 1)	-	☐ Dňa: _____
30 – 20 dní pred biopsiou	2.2	Vykonajte serologické skúšky. Tieto skúšky sa musia vykonať najskôr 30 dní pred plánovaným dátumom biopsie.	-	☐ Dňa: _____
približne 15 dní pred biopsiou	2.3	Skompletizujte a predložte: Formulár skrínungu na infekčné choroby (Príloha 5) s pripojenou kópiou výsledkov sérologických vyšetrení.	-	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1

Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo

Verzia: 9.1

Dátum vydania: 26. októbra 2018

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáza	ÚLOHA PRE HC	CHIESI / HTA	SPLNENÉ
15 – 7 dní pred biopsiou	2.4	-	Interné posúdenie a potvrdenie vykonania procesu. Predtým sa ale overí: - Dokumentácia - Dostupné zdroje - Vzdelanie a kvalifikácia chirurga (chirurgov) (povinné). V prípade akejkolvek neúplnosti údajov o totožnosti alebo o infekčných chorobách sa, postup pozastaví a bude sa žiadať potvrdenie.	☐ Dňa: _____
15 – 7 dní pred biopsiou	2.5	-	Potvrdenie dátumu biopsie a posledného dňa možnosti prípadného zrušenia, a to prostredníctvom formulára potvrdenia biopsie (<i>Príloha 2</i>), vrátane podrobností o spôsobe dopravy.	☐ Dňa: _____
3 – 0 dní pred biopsiou	2.6	-	Doručenie transportného boxu s odbernou skúmavkou s transportným médiom, priložené sú dokumentácia a pokyny a materiály pre následnú prepravu biopsie do HTA. K zásielke bude priložená aj druhá odberná skúmavka pre núdzové použitie.	☐ Dňa: _____
	2.7	Skladovanie odbernej skúmavky a materiálov používaných pri doprave podľa pokynov	-	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1

Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo

Verzia: 9.1

Dátum vydania: 26. októbra 2018

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáza	ÚLOHA PRE HC	CHIESI / HTA	SPLNENÉ
deň biopsie	2.8	Vykonajte procedúru limbálnej biopsie (kapitola 5.2.5).	-	☐ Dňa: _____
	2.9	Doručenie boxu obsahujúceho bioptický materiál kuriérovi na prepravu do HTA (HTA musí spracovať bioptický materiál do 24 hodín).	-	
deň biopsie	2.10	Opakovanie vzorkovania pre skríning na infekčné choroby v deň biopsie, ako je to uvedené v <i>prílohe</i> 5.	-	☐ Dňa: _____
v deň biopsie alebo v nasledujúci deň	2.11	-	Prevzatie a spracovanie bioptického materiálu a súvisiacej dokumentácie Akékoľvek chýbajúce alebo nesprávne informácie súvisiace s dokumentáciou sa okamžite oznámia nemocničnému stredisku, aby toto zriadilo nápravu, a to ešte pred expiráciou biopsie	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1

Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo

Verzia: 9.1

Dátum vydania: 26. októbra 2018

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáza	ÚLOHA PRE HC	CHIESI / HTA	SPLNENÉ
v deň biopsie a potom	2.12	Následná liečba, ako je to uvedené v kapitole 5.2.6.	-	☐ Dňa: _____
	2.13	Aktualizácia akýchkoľvek údajov o zdravotnom stave pacienta, ktoré môžu mať vplyv na sekundárnu kultiváciu.	-	☐ Dňa: _____
20 dní po biopsii	2.14	-	Schválenie / zamietnutie kryoviálnej dávky (banka bunkových medziproduktov), ktorá sa má použiť na sekundárnu kultiváciu.	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1

Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo

Verzia: 9.1

Dátum vydania: 26. októbra 2018

10.3 Fáza III: Implantácia epitelového štepu

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáza	ÚLOHA PRE HC	ÚLOHA PRE CHIESI / HTA	SPLNENÉ
viac než 30 dní pred implantáciou	3.1	Dohodnite sa so spoločnosťou Chiesi na možnom dátume implantácie.	Zorganizuje implantácie. Overí vzdelanie a kvalifikáciu chirurga (chirurgov).	☐ Dňa: _____
30 dní pred implantáciou	3.2	Predložte: Formulár žiadosti o implantáciu (Príloha 3) , s vyplneným plánovaným dátumom vykonania implantácie. Predložte: Formulár skríningu na infekčné choroby (Príloha 5) zo vzorkovania vykonaného v deň biopsie, s pripojenou kópiou výsledkov sérologického vyšetrenia.		☐ Dňa: _____
22 – 14 dní pred implantáciou (15 – 7 dní pred rozmrazením buniek)	3.3	-	Potvrdenie dátumu implantácie a posledného dňa možnosti prípadného zrušenia, a to prostredníctvom formulára potvrdenia implantácie (Príloha 4) .	☐ Dňa: _____
7 dní pred implantáciou (deň rozmrazenia buniek)	3.4	-	Rozmrazenie a spustenie sekundárnej kultivácie buniek.	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
 Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
 Verzia: 9.1
 Dátum vydania: 26. októbra 2018

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáza	ÚLOHA PRE HC	ÚLOHA PRE CHIESI / HTA	SPLNENÉ
3 – 2 dni pred implantáciou	3.5	-	Posúdenie dňa zbiehania štepu pre jeho prípravu Ak treba posunúť dátum (môže to byť o 1 deň skôr a až 2 dni neskôr) oproti pôvodne naplánovanému a potvrdenému dátumu, informujte nemocničné stredisko.	☐ Dňa: _____
1 deň pred implantáciou	3.6	-	Kvalifikovaná osoba vydá štep. Ak štep nemožno vydať, informujte nemocničné stredisko.	☐ Dňa: _____
1 deň pred implantáciou / v deň implantácie	3.7	-	Doručenie lieku Holoclar®	☐ Dňa: _____
deň implantácie	3.8	Prevezmite liek Holoclar® a vykonajte procedúru implantácie (kapitola 5.3.1).	-	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1

Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo

Verzia: 9.1

Dátum vydania: 26. októbra 2018

10.4 Fáza IV: Odporúčané následné návštevy

Identifikátor pacienta:			
Čas	Fáza	ÚLOHA	SPLNENÉ
3 dni po implantácii	4.1	Následná návšteva – posúdenie stavu pacienta (podrobnosti nájdete v kapitole 5.4.1).	☐ Dňa: _____
14 dní po implantácii	4.2	Následná návšteva – posúdenie stavu pacienta (podrobnosti nájdete v kapitole 5.4.2).	☐ Dňa: _____
45 dní po implantácii	4.3	Následná návšteva (podrobnosti nájdete v kapitole 5.4.3).	☐ Dňa: _____

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1

Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo

Verzia: 9.1

Dátum vydania: 26. októbra 2018

Identifikátor pacienta:			
Čas	Fáza	ÚLOHA	SPLNENÉ
6 mesiacov po implantácii	4.4	Následná návšteva (pozrite kapitolu 5.4.4).	☐ Dňa: _____
12 mesiacov po implantácii	4.5	Následná návšteva (pozrite kapitolu 5.4.4).	☐ Dňa: _____
Každoročné kontroly	4.6	Podľa uváženia klinického lekára.	☐ Dňa: _____

Popradové číslo:	GPV_Holoclar_RMP_9.1
Aktívna látka:	Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia:	9.1
Dátum vydania:	26. októbra 2018

11 Zoznam príloh

Príloha 1: Formulár žiadosti o biopsiu

Príloha 2: Formulár potvrdenia biopsie

Príloha 3: Formulár žiadosti o implantáciu

Príloha 4: Formulár potvrdenia implantácie

Príloha 5: Formulár skríningu na infekčné choroby

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
 Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
 Verzia: 9.1
 Dátum vydania: 26. októbra 2018

11.1 Príloha 1: Formulár žiadosti o biopsiu

(prílohu vyplní nemocničné stredisko (HC) a pošle FAXOM spoločnosti Chiesi)

- BIOPSY REQUEST FORM -					
CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA					
Date / Time proposed for BIOPSY		Date planned For BLOOD SAMPLING on patient			
Attachments	☐ INFORMED CONSENT FORM for processing of personal data and storage of biological material				
PATIENT'S DATA					
FIRST NAME					
FAMILY NAME					
Date of Birth					
INFORMATION FOR BIOPSY KIT DELIVERY					
Hospital Centre					
Department - Surgery					
Street				City	
Postal Code				Country	
HOSPITAL STAFF APPOINTED					
SURGEON performing the biopsy (First name and Family name)					
Contacts (phone nr) for manage emergency					
<i>With this request form, the undersigned declares that the entire medical staff has received, read and understood the Educational Material and undergone the relative training.</i>					
Signature and Date					

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
 Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
 Verzia: 9.1
 Dátum vydania: 26. októbra 2018

11.2 Príloha 2: Formulár potvrdenia biopsie

(prílohu vyplní Chiesi a pošle FAXOM do HC)

- CONFIRMATION OF BIOPSY FORM - <i>Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below. Contains private data.</i>			
Hospital Centre			
Department - Surgery			
First and Last name of Surgeon performing the biopsy			
Telephone		E-mail	
First and Family name of the Patient		Date of Birth	
Confirmation of:	☐ LIMBAL BIOPSY ON (DATE) _____ AT _____		
Delivery date of the biopsy collection tube to the Hospital Centre		Time	
Pick-up date of the Biopsy from the Hospital Centre		Time	
Courier		Telephone number of the person involved in the package receipt	
GMP Batch		Last date for cancellation	
Chiesi Customer Service: First and Last Name		Signature and Date	

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
 Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
 Verzia: 9.1
 Dátum vydania: 26. októbra 2018

11.3 Príloha 3: Formulár žiadosti o implantát

(prílohu vyplní HC a pošle FAXOM do Chiesi)

- IMPLANT REQUEST FORM -					
CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA					
Date / Time proposed for HOLOCLAR® IMPLANT					
PATIENT'S DATA					
FIRST NAME					
FAMILY NAME					
Date of Birth					
INFORMATION FOR GRAFT DELIVERY					
Hospital Centre					
Department - Surgery					
Street				City	
Postal Code				Country	
HOSPITAL STAFF APPOINTED					
SURGEON performing the implantation (First name and Family name)					
Contacts (phone nr) to manage emergency					
With this request form, the undersigned declares that the entire medical staff has received, read and understood the Educational Material and undergone the relative training.					
Signature and Date					

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_ 9.1
Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
Verzia: 9.1
Dátum vydania: 26. októbra 2018

11.4 Príloha 4: Formulár potvrdenia implantácie

(prílohu vyplní Chiesi a pošle FAXOM do HC)

- CONFIRMATION OF THE IMPLANTATION FORM – <i>Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below. Contains private data.</i>			
Hospital Centre			
Department - Surgery			
First and Family name of the Surgeon performing the implantation			
Telephone		E-mail	
First and Family name of the Patient		Date of Birth	
Confirmation of:	☐ HOLOCLAR® IMPLANT ON (DATE) _____ AT _____		
Delivery date of Holoclar® to the Hospital Centre		Time	
Courier		Telephone number of the person involved in package receipt	
GMP Batch		Last date for cancellation	
Chiesi Customer Service: First and Family Name		Signature and Date	

Popradové číslo: GPV_Holoclar_RMP_9.1
 Aktívna látka: Ľudské autológne epitelové bunky rohovky obsahujúce kmeňové bunky expandované ex vivo
 Verzia: 9.1
 Dátum vydania: 26. októbra 2018

Príloha 5 Formulár skríningu na infekčné choroby

(prílohu vyplní HC a pošle FAXOM do Chiesi)

INFECTIOUS DISEASE SCREEN FORM

(This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by FAX to Chiesi)

CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA

PATIENT DATA:

 (First name) (Family name) (Date of Birth)

Blood sampling on patient held on date: _____

☐ Tests performed during Patient Selection ☐ Tests performed on the day of the Biopsy

Test	Marker	Outcome (Positive / Negative)	Is an infectious risk present?		
HAV	Ag		☐ YES ☐ NO		
	IgG				
	IgM				
HBV	HBsAg		☐ YES ☐ NO		
	HBsAb				
	HBBcAb				
HCV	Ag		☐ YES ☐ NO		
	Ab				
HIV	Ag		☐ YES ☐ NO		
	Ab				
Syphilis (Trep. pallidum)	VDRL / TPHA / Immunoenzymatic Assay		☐ YES ☐ NO		
HTLV-1	Ag		☐ YES ☐ NO		
	Ab		☐ EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC		
WNV	Ab		☐ YES ☐ NO		
			☐ EXEMPTED based on local national regulation		

COMMENTS: _____

Physician (First and Family name) _____

Date: _____ Signature: _____

* Send this form and copy of serological results to Chiesi