

---

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## HOLOCLAR®

79000-316000 buněk/cm<sup>2</sup> náhrada živé tkáně

Autologní lidský rohovkový epitel expandovaný ex vivo obsahující kmenové buňky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

### **Edukační příručka pro předoperační a pooperační screening a léčbu pacientů podstupujících autologní transplantaci rohovkového epitelu rekonstruovaného z kmenových buněk limbu**

***Tuto příručku je nutné číst v souvislosti se Souhrnem údajů o přípravku Holoclar®***

***Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.***

Držitel rozhodnutí o registraci: Holostem Terapie Avanzate s.r.l. (Holostem nebo HTA)  
Kontaktní místo zákaznického servisu: customerservice@holostem.com

---

# OBSAH

1	K čemu slouží tato edukační příručka? .....	4
2	Co je Holoclar®? .....	4
3	K čemu se přípravek Holoclar® používá?.....	4
4	Jak se přípravek Holoclar® používá?.....	4
5	Léčebné postupy pro ošetření přípravkem Holoclar® .....	5
5.1	<i>Fáze I: Výběr pacientů a jejich poučení</i> .....	7
5.1.1	Posouzení deficitu limbálních kmenových buněk .....	7
5.1.2	Posouzení souběžných onemocnění .....	8
5.1.3	Poučení pacientů .....	8
5.1.4	Souhlas pacienta .....	8
5.2	Fáze II: Biopsie .....	9
5.2.1	Plánování biopsie .....	9
5.2.2	Vyšetření před biopsií .....	9
5.2.3	Vyšetření v den biopsie .....	13
5.2.4	Přeprava a ochrana zkumavky .....	13
5.2.5	Postup biopsie .....	14
5.2.6	Léčba po biopsii .....	15
5.3	Fáze III: Implantace štěpu epitelu .....	15
5.3.1	Implantace přípravku Holoclar® .....	16
5.3.2	Pooperační léčba .....	17
5.4	<i>Fáze IV: Doporučené následné návštěvy</i> .....	17
5.4.1	Následná návštěva 3. den .....	17
5.4.2	Následná návštěva 14. den .....	18
5.4.3	Následná návštěva 45. den .....	18
5.4.4	Následná návštěva 6 a 12 měsíců po operaci .....	18
5.5	<i>Sekundární implantát</i> .....	19

---

6	Nejčastější nežádoucí účinky .....	19
7	Hlášení podezření na nežádoucí účinky.....	20
8	Klíčové body ve sledování použití a rizik přípravku Holoclar® .....	20
9	Další informace pro zdravotnické pracovníky.....	20
10	Průběh postupu léčby přípravkem Holoclar® .....	21
10.1	Fáze I: Výběr pacientů a plánování biopsie.....	22
10.2	Fáze II: Biopsie.....	23
10.3	Fáze III: Implantace štěpu epitelu.....	27
10.4	Fáze IV: Doporučené následné návštěvy .....	29
11	Seznam příloh.....	31
	<b>Příloha 1 (tuto přílohu musí vyplnit zdravotnická zařízení a odeslat přes online úložiště dat společnosti Holostem)) .....</b>	<b>32</b>
	<b>Příloha 2 (tuto přílohu vyplní společnost Holostem a odešle zdravotnickým zařízením) .....</b>	<b>34</b>
	<b>PŘÍLOHA 3: (tuto přílohu musí vyplnit zdravotnická zařízení a odeslat přes online úložiště dat společnosti Holostem) .....</b>	<b>37</b>
	<b>Příloha 4: (tuto přílohu vyplní společnost Holostem a odešle přes online úložiště dat zdravotnickým zařízením .....</b>	<b>39</b>
	<b>Příloha 5: FORMULÁŘ SCREENINGU NA ZJIŠTĚNÍ INFEKČNÍHO ONEMOCNĚNÍ .....</b>	<b>42</b>

---

## 1 K čemu slouží tato edukační příručka?

Tato edukační příručka je zdrojem informací pro zdravotnické pracovníky (HCP) specializující se na oční chirurgii, kteří chtějí používat Holoclar<sup>®</sup>, přípravek obsahující autologní buňky lidského rohovkového epitelu. **Tuto příručku je nutné vždy číst v kontextu schváleného souhrnu údajů o přípravku (SPC).**

## 2 Co je Holoclar<sup>®</sup>?

Holoclar<sup>®</sup> je transparentní kruhová membrána s 300 000 až 1 200 000 životaschopných autologních buněk lidského rohovkového epitelu (79 000 – 316 000 buněk/cm<sup>2</sup>); včetně průměrně 3,5 % limbálních kmenových buněk a přechodně amplifikujících a terminálně diferenciálních buněk odvozených z kmenových buněk. Tyto buňky jsou expandovány *ex vivo* z autologní biopsie získané ze zdravého oka nebo z nepoškozené části oka (v případě bilaterálního poranění). Expandované buňky jsou fixovány na transparentní podkladní fibrinové matici o průměru 2,2 cm ponořené do transportního média.

## 3 K čemu se přípravek Holoclar<sup>®</sup> používá?

Přípravek Holoclar<sup>®</sup> je indikován pro léčbu dospělých pacientů se středním až závažným deficitem limbálních kmenových buněk (definovaným jako přítomnost superficiální korneální neovaskularizace v nejméně dvou kvadrantech rohovky se zahrnutím centrální části rohovky a se závažně zhoršenou ostroží zrakem), jednostranným nebo oboustranným, způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1 - 2 mm<sup>2</sup> nepoškozeného limbu.

Každý přípravek Holoclar<sup>®</sup> je určen k jednomu ošetření. Léčba se může opakovat, pokud to ošetřující lékař považuje za indikované.

Tento přípravek může aplikovat pouze specialista na oční chirurgii, který byl formálně vyškolen, jak používat přípravek Holoclar<sup>®</sup>.

Přípravek Holoclar<sup>®</sup> je určen **pouze k autolognímu použití** a je nutné ho aplikovat ve spojení s excizí rohovkového fibrovaskulárního pannu (příprava defektního ložiska), fyzikálního uzavření léze (sešitím spojivky) a pooperační antibiotickou a protizánětlivou léčbou.

## 4 Jak se přípravek Holoclar<sup>®</sup> používá?

Vzhledem k tomu, že je Holoclar<sup>®</sup> autologní přípravek, musí být aplikován stejnému pacientovi (příjemci), ze kterého byl získán pomocí biopsie. **Jakákoliv chyba v tomto ohledu by mohla vést k reakci na cizí tkáň, odmítnutí transplantátu a/nebo absenci účinnosti léčby.** Z těchto důvodů je nutné se vyhnout jakékoliv nejasnosti ohledně identity pacienta ve všech fázích léčby.

Pacienti léčení přípravkem Holoclar<sup>®</sup> budou vždy identifikováni pomocí svého křestního jména, příjmení a data narození, které budou uvedeny v dokumentech a záznamech (papírových a/nebo elektronických), které se používají v průběhu léčby pacienta: od doby před biopsií, po biopsii až k postupům implantace. Zdravotnické zařízení (ZZ) musí potvrdit, že žádní pacienti se stejným jménem a stejným datem narození nepodstoupí biopsii a zpracování vzorku v ten samý den.

Při biopsii se kromě pacientova jména, příjmení a data narození budou shromažďovat další údaje na podporu zpětné sledovatelnosti, včetně pohlaví, postiženého oka, příčiny LSCD (nedostatku limbálních kmenových buněk), jména chirurga, data dárcovství a místa obstarání (adresa ZZ). Po zpracování vzorku biopsie bude číslo šarže ze zpracování biopsie používáno po celou zbyvající část procesu až po vyšetření, které bude

---

následovat po implantaci. Chirurg provádějící operaci bude o číslu šarže informován. Je důležité, aby číslo šarže bylo uvedeno v záznamech o pacientovi. Pokud by se objevila v těchto třech údajích nějaká nesrovnalost, musí chirurg kontaktovat zákaznický servis společnosti Holostem nebo kvalifikovanou osobu výrobce HTA (pokud je uvedeno v příslušné dokumentaci o zásilce) za účelem vyjasnění.

Holoclar® musí aplikovat pouze příslušně vyškolený a kvalifikovaný chirurg a jeho použití je omezeno pouze na prostředí zdravotnického zařízení.

## 5 Léčebné postupy pro ošetření přípravkem Holoclar®

Použití přípravku Holoclar® zahrnuje dva chirurgické postupy: biopsii a implantaci štěpu autologního lidského epitelu.

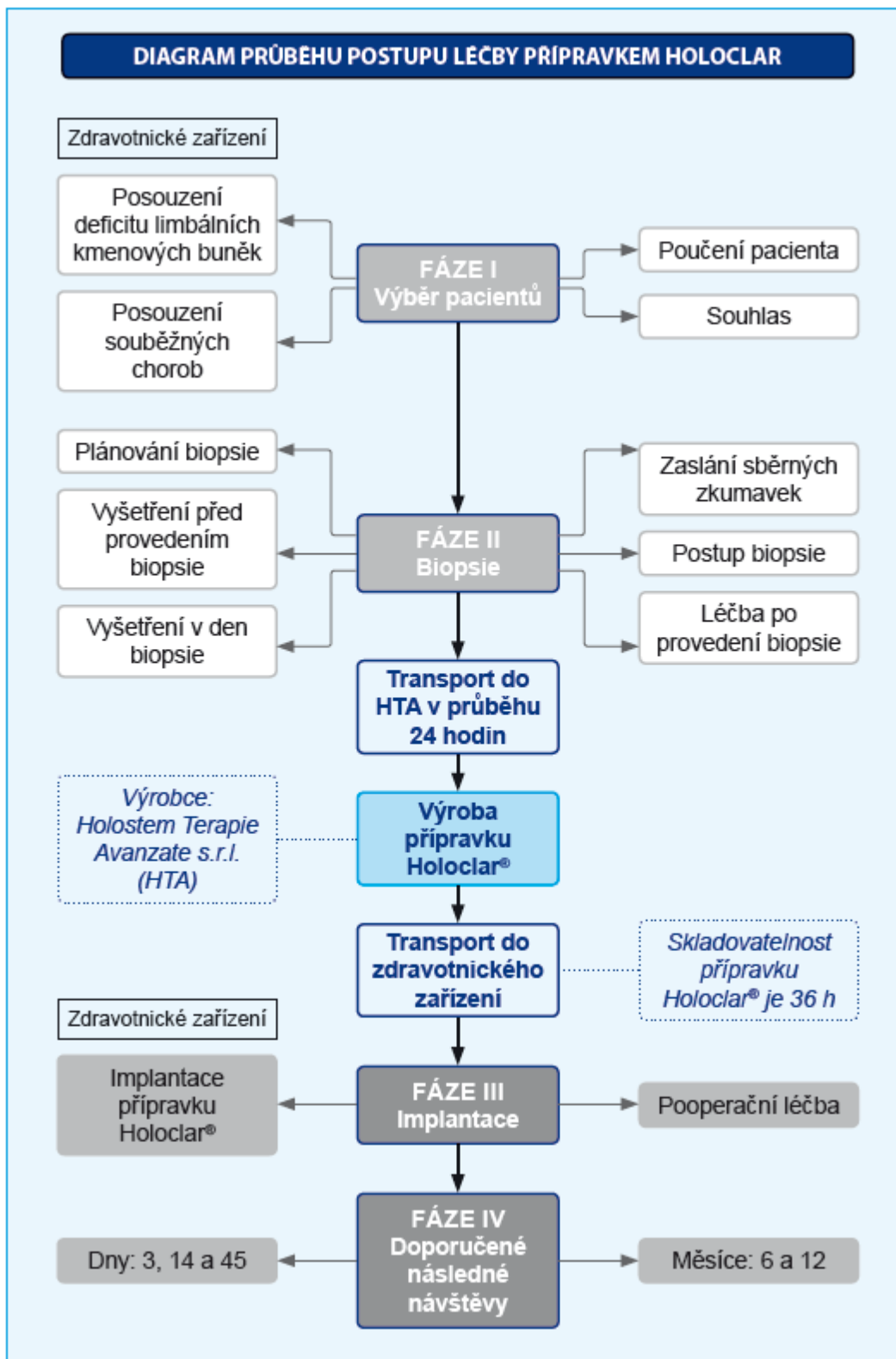
Celkový proces se provádí ve čtyřech fázích, popsaných v bodech 5.1 až 5.4, které jsou podpořeny kontrolním seznamem operačního průběhu v bodě 10 vysvětlujícího všechny úkoly požadované pro dokončení každé fáze. Organizace průběhu biopsie a transportu biopsie a přípravku Holoclar® je řízena společností Holostem.

Léčebný proces provedený zdravotnickým zařízením je rozdělen do následujících fází:

- Fáze I: Výběr pacientů a jejich poučení
- Fáze II: Biopsie
- Fáze III: Implantace štěpu epitelu
- Fáze IV: Doporučené následné návštěvy

Diagram průběhu na straně 5 ilustruje odlišné fáze postupu léčby přípravkem Holoclar®.

# DIAGRAM PRŮBĚHU POSTUPU LÉČBY PŘÍPRAVKEM HOLOCLAR®



## 5.1 Fáze I: Výběr pacientů a jejich poučení

Holoclar® se používá u pacientů se středním až závažným deficitem limbálních kmenových buněk způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí. Všechny úkoly spojené s fází I viz bod 10.1.

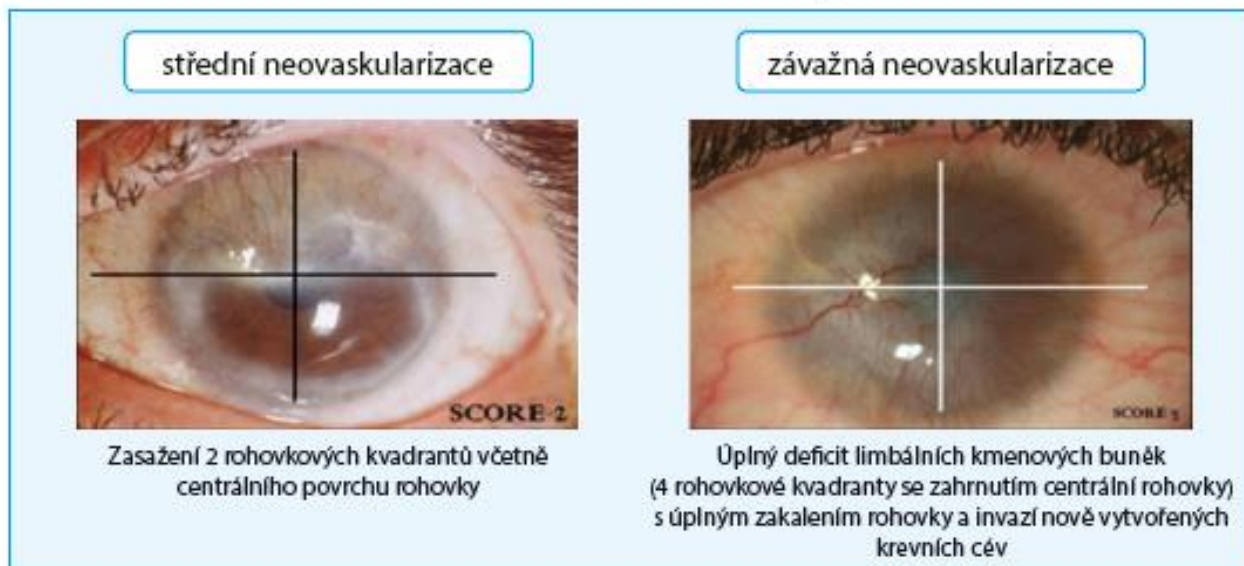
### 5.1.1 Posouzení deficitu limbálních kmenových buněk

Pro potenciální kandidáty na léčbu přípravkem Holoclar® je zásadní podstoupit hloubkové posouzení očním chirurgem a mít zhodnocen stupeň deficitu limbálních kmenových buněk. Je to kvůli tomu, aby byli pro léčbu podle schválené léčebné indikace pro přípravek Holoclar® vybráni pouze pacienti se středním až těžkým deficitem limbálních kmenových buněk (definovaným jako přítomnost superficiální korneální neovaskularizace v nejméně dvou kvadrantech rohovky se zahrnutím centrální části rohovky a se závažně zhoršenou ostrostí zraku). Naproti tomu pacienti pouze s mírným deficitem by Holoclar® neměli dostat.

Deficit limbálních kmenových buněk je onemocnění rohovky charakterizované nedostatečnou náhradou buněk rohovkového epitelu, které se nejprve projevuje opakovanými nebo setrvalými epiteliálními defekty, zánětem a následně přesunem spojivky a neovaskularizací. Evaluace neovaskularizace rohovky (tj. počet postižených kvadrantů; obr. 1) a evaluace epiteliálního defektu (založené na barvení fluoresceinem) očním specialistou jsou klíčová pro diagnózu a vyhodnocení závažnosti onemocnění, která musí být provedena před samotným použitím přípravku Holoclar®.

### Obrázek 1: Evaluace závažnosti neovaskularizace rohovky

Obrázek 1: Evaluace závažnosti neovaskularizace rohovky



### 5.1.2 Posouzení souběžných onemocnění

Pacienti s popáleninami očí mohou mít jiné související potíže s očima. Pokud ano, **je třeba následující obtíže korigovat ještě před biopsií a implantací přípravku Holoclar®**, jinak nelze postup provést:

- zjizvení spojivky se zkrácením fornixu
- závažná suchost oka, např. ve Schirmerově testu I < 5 mm/5 min
- anestezie rohovky a/nebo spojivky nebo závažná hypestezie
- akutní zánět oka
- současná nesprávná pozice očních víček
- pterygium

Pacienty se známou hypersenzitivitou na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC by měl lékař před zahájením léčby řádně posoudit.

Preventivně je vhodné se vyhnout použití přípravku Holoclar® během těhotenství a kojení.

### 5.1.3 Poučení pacientů

Pacient musí být poučen ve všech záležitostech týkajících se postupu použití přípravku Holoclar®. Každému potenciálnímu pacientovi musí být před získáním jeho souhlasu poskytnuta Informační příručka pro pacienty a musí mu být poskytnuta dostatečná podpora v případě, že má jakékoliv dotazy.

### 5.1.4 Souhlas pacienta

Je nezbytné, aby všichni pacienti podepsali formulář informovaného souhlasu (IS), který umožňuje zpracování osobních údajů a uchování biologického materiálu u výrobce HTA. Podepsanou kopii je nutné předat společnosti Holostem spolu s požadavkem na léčbu přípravkem Holoclar®.

Požadavek tak učinit je výslovně uveden ve formuláři žádosti o provedení biopsie v *Příloze 1*.

V případě, že má zdravotnické zařízení povinnost použít vnitřní ICF pro předoperační a pooperační léčbu, nevyžaduje se poslat tento typ podepsaného ICF společnosti Holostem; pamatujte si však prosím, že to nestačí k pokrytí zpracování osobních údajů.

V případě, že potřebujete poradit s vyplněním formuláře informovaného souhlasu pro zpracování osobních údajů a uchování biologického materiálu, kontaktujte prosím společnost Holostem.



---

## 5.2 Fáze II: Biopsie

Všechny úkoly spojené s fází II viz bod 10.2.

### 5.2.1 Plánování biopsie

Formulář žádosti o provedení biopsie (*Příloha 1*) musí být vyplněn a zaslán společnosti Holostem za účelem potvrzení detailních informací týkajících se biopsie.

Termín biopsie navrhuje zdravotnické zařízení a je potvrzen společností Holostem prostřednictvím formuláře žádosti o provedení biopsie a formuláře potvrzujícího biopsii (Přílohy 1 a 2).

Potvrzený termín pro biopsii se posuzuje s ohledem na plánování a logistické potřeby. Neschopnost provést biopsii v daném termínu bude chápána jako selhání zdravotnického zařízení vykonat biopsii. V případě, že k tomu dojde, bude chirurg povinen naplánovat nový termín operace a vrátit nevyužité zkumavky.

### 5.2.2 Vyšetření před biopsií

Vyšetření před biopsií zahrnuje první screening na přítomnost infekčního onemocnění. Infekční onemocnění zjištěné ze screeningu nezabraňuje tomu, aby pacient obdržel léčbu přípravkem Holoclar®, ale spíše určuje podmínky, při kterých bude kultivace limfálních kmenových buněk probíhat. Potenciálně infekční biologický materiál bude během celého výrobního procesu oddělen.

#### Určení profilu infekčního onemocnění

Tento profil bude zdokumentován zdravotnickým zařízením pomocí *Přílohy 5* s přiloženou kopií sérologických výsledků; společnost Holostem vyhodnotí konzistentnost a úplnost tohoto profilu. **Biopsii je třeba provést do 30 dní od data vyšetření**, protože jeden měsíc je doba platnosti tohoto vyšetření. Pokud nelze biopsii v toto období provést, musí být stanoven nový termín vyšetření a musí být opakován screeningový test na infekční onemocnění.

Následující choroby musí být posouzeny nejdříve 30 dní před biopsií:

- HIV 1 a 2
- \*Hepatitida A (HAV)
- Hepatitida B (HBV)
- Hepatitida C (HCV)
- Syfilis
- \*Lidský T-lymfotropní virus (HTLV-I)
- \*Lidský západonilský virus (WNV)
- \*Sars-Cov-2

\*Za určitých okolností může být požadováno dodatečné testování v závislosti na historii dárce a charakteru darovaných tkání nebo buněk.

Chirurg zodpovědný za biopsii vybere laboratoř pro provedení analýzy, která může být interní či externí k danému zdravotnickému zařízení. Za účelem umožnění integrovaného vyhodnocení infekitivity podle výsledků testů a evaluace úplnosti ilustrují následující tabulky schémata hodnocení.

## Tabulky hodnocení infekitivity

### VIRUS HEPATITIDY A

Vyšetření viru hepatitidy A lze provést titrací v séru (detekce protilátek) nebo metodou PCR (detekce virového genu)

INDIKÁTOR			KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFEKTIVITA RIZIKO
	IgG	IgM		
	-	+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
	+	+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
	+	-	IMUNITA ZÍSKANÁ PRODĚLANOU INFEKČÍ NEBO OČKOVÁNÍM	NE
	-	-	NENÍ INFEKCE	NE
INDIKÁTOR	KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S			INFEKTIVITA
Virový gen				
+	AKTIVNÍ INFEKCE			ANO
-	NENÍ INFEKCE			NE

### VIRUS HEPATITIDY B

INDIKÁTOR		KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFektivITA RIZIKO
HBsAg	HBcAb		
+	+	AKTIVNÍ / NEDÁVNÁ / NEPRODĚLANÁ INFEKCE / NEDÁVNÁ INFEKCE BEZ KLINICKÝCH PŘÍZNAKŮ	ANO
+	-	AKTIVNÍ / NEDÁVNÁ / NEPRODĚLANÁ INFEKCE / NEDÁVNÁ INFEKCE BEZ KLINICKÝCH PŘÍZNAKŮ	ANO
-	+	Jsou nutná další vyšetření	Není známo
-	-	NENÍ INFEKCE	NE

### VIRUS HEPATITIDY C

Vyšetření viru hepatitidy C lze provést titrací v séru (detekce protilátek) nebo metodou PCR (detekce virového genu)

INDIKÁTOR		KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFektivITA RIZIKO
IgG	IgM		
-	+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
+	+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
+	-	IMUNITA ZÍSKANÁ PRODĚLANOU INFEKČÍ NEBO OČKOVÁNÍM	NE
-	-	NENÍ INFEKCE	NE

INDIKÁTOR	KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFektivITA RIZIKO
Virový gen		
+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
-	NENÍ INFEKCE	NE

### VIRUS HIV 1/2

INDIKÁTOR		KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFektivITA RIZIKO
Ag	Ab		
+	-	NEDÁVNÉ ONEMOCNĚNÍ INFEKČÍ NEBO NESPRÁVNÉ INFORMACE - OVĚŘENÍ ŽÁDOSTI	Není známo

INDIKÁTOR		KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFEKTIVITA RIZIKO
Ag	Ab		
+	+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
-	-	NENÍ INFEKCE	NE

### SYFILIS

INDIKÁTOR (VDRL /TPHA)	KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFEKTIVITA RIZIKO
+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
-	NENÍ INFEKCE	NE

### HTLV-I

INDIKÁTOR		KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFECTIVITA RIZIKO
IgG	IgM		
-	+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
+	+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
+	-	IMUNITA ZÍSKANÁ PRODĚLANOU INFEKČÍ NEBO OČKOVÁNÍM	NE
-	-	NENÍ INFEKCE	NE

### ZÁPADONILSKÝ VIRUS

INDIKÁTOR Ab	KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFEKTIVITA
+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
-	NENÍ INFEKCE	NE

### Sars-Cov-2

INDIKÁTOR Virový gen	KLINICKÝ OBRAZ KOMPATIBILNÍ S	INFektivITA
+	AKTIVNÍ INFEKCE	ANO
-	NENÍ INFEKCE	NE

### 5.2.3 Vyšetření v den biopsie

Druhý screening na přítomnost infekce je třeba provést v den biopsie. Aktualizace stavu pacientova infekčního onemocnění bude zaslána zdravotnickým zařízením společnosti Holostem ve formě *Přílohy 5* s přiloženou kopií sérologických výsledků.

V návaznosti na toto sdělení přezkoumá společnost Holostem nejprve zprávu o vyšetření, zda je konzistentní a úplná, a poté bude tato zpráva posouzena z hlediska změn ve stavu infektivity.

Sdělení o změnách stavu infektivity musí být nahlášeno, protože tyto změny určují výrobní podmínky pro pokračování výrobního procesu přípravku Holoclar®.

Z tohoto důvodu je přítomnost *Přílohy 5* a souvisejících zpráv nezbytná pro potvrzení termínu pro implantaci štěpu.

### 5.2.4 Přeprava a ochrana zkumavky

Jakmile je termín biopsie potvrzen, dodá HTA před biopsií sběrnou zkumavku pro vzorek. Sběrná zkumavka bude doručena společně s transportním médiem, dokumentací, instrukcemi a materiály pro následnou přepravu bioptického vzorku výrobcí HTA. Do zásilky bude přidána další sběrná zkumavka pro nouzové použití.

## 5.2.5 Postup biopsie

Identifikátor pacienta	
Fáze	ÚKOL
B 1	Nemocniční pomocný personál by se měl podívat na instrukce od společnosti Holostem ohledně příjmu sterilní sběrné zkumavky pro uchování bioptického vzorku a jeho transportu do HTA (viz bod 10.2). Doporučuje se zaznamenat celý postup.
B 2	Aplikujte topickou (např. oxybuprokain) nebo para/retrobulbární anestezii (např. mepivakain nebo bupivakain) <b>UPOZORNĚNÍ: Nepoužívejte topický lidokain a anestetika obsahující adrenalin</b>
B 3	Povrch oka několikrát opláchněte fyziologicky vyváženým roztokem (BSS)
B 4	Oddělte spojivku od limbu pro obnažení místa odběru vzorku z rohovky (při odběru bioptického vzorku se preferuje horní limbus; pokud je poškozen nebo v blízkosti poškozené oblasti, zvolte spodní limbus; pokud je také spodní limbus poškozen nebo v blízkosti poškozené oblasti, zvolte jiné oblasti).
B 5	Horizontální čistý korneální řez je třeba vést v délce 2 mm jednorázovým skalpelem pod úhlem 15 až 30° těsně před cévami limbu, poté proveďte lamelární preparaci a vytvořte tak „kapsu“ pomocí diskového lamelárního nože (hloubka by měla umožňovat zvednutí lamely z korneálního limbu, abyste dosáhli povrchového stromatu)
B 6	<b>DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ: Před odebráním vzorku nekoagulujte povrch oka, protože by došlo k poškození kmenových buněk.</b>
B 7	Vložte bioptický vzorek do zkumavky obsahující sterilní transportní médium (poskytnuté HTA). Před biopsií musí být zkumavka uložena v 95kPa zásobníku spolu se záznamníkem údajů. Zásobník uchovávejte v přepravní krabici
B 8	UPOZORNĚNÍ: Během přepravy musí být zkumavka skladována při teplotě mezi +2 a +8 °C. Nesmí dojít k zmrazení.
B 9	Chirurgické nože, které byly v kontaktu s transportním médiem, by neměly být znovu použity na očním povrchu bez předchozího promytí BSS kvůli potenciálnímu riziku reakce tkáně na bílkoviny obsažené v médiu.
B 10	Pokud to považujete za nutné, sešijte spojivku nylonem 10/0; bandáž není nutná.
B 11	Vyplňte štítek na zkumavce všemi požadovanými informacemi a vyplňte formuláře přiložené v balení.
B 12	<i>K přepravě bioptického vzorku musí dojít ihned po skončení postupu, neboť vzorek musí být zpracován výrobcem HTA do 24 hodin po jeho opatření. Postupujte prosím podle pokynů HTA pro manipulaci a přepravu vzorků.</i>

---

## 5.2.6 Léčba po biopsii

Po biopsii je nutné podat odpovídající profylaktický režim s topickou antibiotickou léčbou

### 5.3 Fáze III: Implantace štěpu epitelu

Potvrzený termín pro implantaci štěpu musí splňovat tato pravidla:

- Musí být stanoven alespoň 50 dní po biopsii.
- Toto období je určeno pro technické a organizační účely a nemá vliv na kvalitu kultury, na níž se vztahuje. Zrušení kvůli nedostatečné kvalitě bude oznámeno před implantací štěpu.
- Termín implantace může být zrušen nebo změněn před rozmrazením buněk (7 dní před implantací) v případě lékařských/organizačních potíží zdravotnického zařízení a/nebo HTA. Toto oznámení musí být provedeno nejpozději v termínu stanoveném pro tento účel v Příloze 4. Zrušení po tomto termínu povede ke zničení příslušné kultury a pacient neobdrží léčbu. Z tohoto důvodu se musí pro provedení následného postupu biopsie opakovat, a to v případě, že není žádný dodatečný zmrazený materiál vhodný pro novou sekundární kulturu.
- Termín implantace může být upraven 2 - 3 dny před předpokládaným termínem implantace, kdy lze posunout datum o 1 den dopředu nebo posunout až o 3 dny dozadu po původně potvrzeném termínu. Tato změna záleží výhradně na rychlosti růstu kultury a nemůže ji ovlivnit HTA. Tato neobvyklá situace bude vyžadovat změnu harmonogramu implantace štěpu.
- Termín implantace může být také zrušen po rozmrazení buněk kvůli nedostatečné kvalitě kultury, která může zabránit HTA, aby poskytl štěp. Toto zrušení je nutné nahlásit HC až 1–2 dny před odhadovaným datem implantace

Chirurg provádějící operaci musí ověřit, že pacientova identita odpovídá identitě v přepravované dokumentaci.

Všechny úkoly spojené s fází III viz bod 10.3. Pokud je to možné, doporučuje se celý chirurgický zákrok nafilmovat.

### 5.3.1 Implantace přípravku Holoclar®

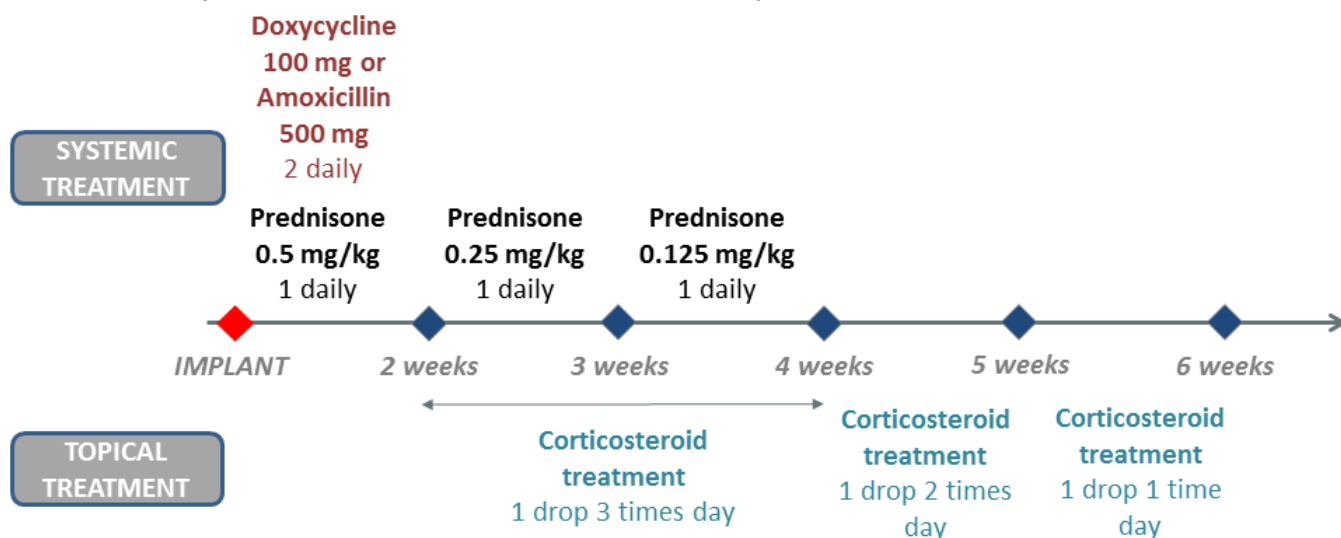
Identifikátor pacienta	
Fáze	ÚKOL
I 1	Volba NĚtopické anestezie je na rozhodnutí chirurga: zvažte parabolbární nebo retrobulbární anestezii s bupivakainem nebo ropivakainem pro delší účinek, nebo celkovou anestezii. <b>UPOZORNĚNÍ: Nepoužívejte lidokain ani adrenalin.</b> <b>UPOZORNĚNÍ: Nepokračujte v zákroku, pokud má pacient nadále cit v anestetizované oblasti.</b>
I 2	Provedte limbální peritomii několik milimetrů vně limbu pomocí vhodné koagulace. Dolní spojivka se od spodní úrovně odděluje asi o 0,75 mm za účelem vytvoření kapsy, do které můžete vložit rohokový epitel s kmenovými buňkami na fibrinu (Holoclar®).
I 3	Provedte panektomii: odstraňte spojivkovou fibrovaskulární vrstvu; najděte úroveň mezi fibrovaskulárním panusem a stromatem. Pokud je to možné, vyhněte se keratektomii.
I 4	Vyplachujte BSS a zároveň kontrolujte absenci stálého úbytku krve, která by mohla tvořit nahromadění krve („pytle“) pod epiteliálním štěpem (který se bude aplikovat).
I 5	Zacházejte se štěpem nesmírně opatrně, vyhněte se jakémukoliv mechanickému namáhání v důsledku zvlnění, natahování nebo ohýbání. Jemně vyjměte štěp z primární nádoby tak, že ho necháte sklouznout na hladký povrch vhodného sterilního nástroje. Způsob, jak získat vhodný nástroj, je vystříhnout část jednostranného lepicího papíru používaného na ohraničení operačního pole. <b>DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ: Doba, během které je obsah primární nádoby vystaven přístupu vzduchu, by měla být co nejkratší, aby se zabránilo poškození tkání spojených se změnou pH média následkem výměny plynů s okolním prostředím. Štěp se nikdy nesmí aplikovat po více než 15 minutách od otevření primární nádoby.</b>
I 6	Pokud se přípravek během přepravy sroloval nebo složil, měl by se pečlivě rozložit za použití kleští. Dávejte prosím pozor, aby „hrubá“ strana štěpu zůstávala směrem nahoru. S přípravkem manipulujte co nejméně a pouze na vnějších hranách. Vsuňte přípravek na přijímací plošinu pomocí BSS nebo opatrně vyvíjejte lehký tah kleštěmi na okraji štěpu.
I 7	Pokud by se objevily pod štěpem vzduchové bubliny, štěp kvůli jejich odstranění <b>nestlačujte</b> . Místo toho jej na jedné straně jemně zvedněte, aby mohly vzduchové bubliny vyjít ven. Pokud to není možné, odsajte vzduch injekční stříkačkou. Celkově je důležité, abyste nevyvíjeli žádný tlak na horním povrchu štěpu s cílem podpořit adhezi, protože mechanický tlak může poškodit kmenové buňky obsažené v přípravku.
I 8	Odstříhnete přebytek implantátu a překryjte okraj spojivkou při založení 2 nebo maximálně 3 konjunktiválních stehů z vicrylu nebo hedvábí 8/0
I 9	Pokud je potřeba vylepšit umístění, nehýbejte implantátem kleštěmi, ale použijte místo toho BSS pomocí injekční stříkačky mezi implantátem a povrchem na spodní straně. Udržujte jehlu pod implantátem a pohybem injekční stříkačky jím pohněte.
I 10	<b>Nenanášejte topická antibiotika ani jiné topické přípravky</b>
I 11	Uzavřete oční víčka pomocí náplasti Steri-strips.



### 5.3.2 Pooperační léčba

Po implantaci je nutné aplikovat vhodný režim lokální a systémové protizánětlivé a profylaktické antibiotické léčby.

- Podávejte doxycyklin 100 mg tablety dvakrát denně (nebo amoxicilin 500 mg dvakrát denně) a prednison perorálně při denní dávce 0,5 mg/kg (do maximální dávky 25 mg) denně ode dne operace po dobu 2 týdnů. Po dvou týdnech se má systémové podávání antibiotik vysadit a denní dávka prednisonu se sníží na 0,25 mg/kg (maximálně 12,5 mg) denně po dobu 1 týdne, na 0,125 mg/kg (max. 5,0 mg) denně po dobu následujícího týdne a pak se vysadí.
- Dva týdny po operaci se zahájí topická léčba kortikosteroidy (dexamethason bez konzervantů 0,1% oční kapky): 1 kapka třikrát denně po dobu 2 týdnů, poté se sníží na 1 kapku dvakrát denně po dobu 1 týdne a 1 kapku jednou denně po dobu následujícího týdne. V případě přetrvávajícího zánětu oka lze v léčbě kortikosteroidy pokračovat.



**Je třeba se vyhnout očním kapkám obsahujícím benzalkoniumchlorid a/nebo jiné konzervační látky.** Benzalkoniumchlorid (stejně jako jiné kvartérní amoniové sloučeniny) je cytotoxický a oční kapky obsahující tento konzervant mohou způsobit poškození nově regenerovaného rohovkového epitelu. Je třeba se vyhnout jiným cytotoxickým látkám.

### 5.4 Fáze IV: Doporučené následné návštěvy

Všechny úkoly spojené s fází IV viz bod 10.4. Následné návštěvy by se měly konat podle klinického posouzení. Pokud je pacient zapsán v registru, uveďte prosím shromážděné údaje podle protokolu do formuláře případové zprávy.

#### 5.4.1 Následná návštěva 3. den

- všeobecné fyzikální vyšetření
- Zaznamenejte a oznamte nežádoucí účinky
- zaznamenání souběžných léků
- Odstraňte náplast Steri-strips, abyste odkryli oční víčka

- 
- Použijte podle potřeby jednotlivou dávku lubrikantů obsahujících 0,15% kyselinu hyaluronovou nebo metylcelulózu
  - Nechte oči zavázané po dobu 10 až 15 dní po implantaci

#### **5.4.2 Následná návštěva 14. den**

- všeobecné fyzikální vyšetření
- Zaznamenejte a oznamte nežádoucí účinky
- Zaznamenejte souběžné léky
- Odstraňte konjunktivální stehy
- Zahajte profylaktickou léčbu topickými steroidy
- Zastavte léčbu antibiotiky
- Snižte systémové steroidy

#### **5.4.3 Následná návštěva 45. den**

- všeobecné fyzikální vyšetření
- Zaznamenejte a oznamte nežádoucí účinky (věnujte zvláštní pozornost možnému výskytu blefaritidy a glaukomu)
- Zaznamenejte souběžné léky
- Vyhodnoťte symptomy (bolest, fotofobie a pálení), lokální zánět a infekce
- Určete integritu rohovkového epitelu

#### **5.4.4 Následná návštěva 6 a 12 měsíců po operaci**

- Všeobecné fyzikální vyšetření
- Zaznamenejte a oznamte nežádoucí účinky (věnujte zvláštní pozornost možnému výskytu blefaritidy a glaukomu)
- Zaznamenejte souběžné léky
- Vyhodnoťte symptomy (bolest, fotofobie a pálení), lokální zánět a infekci
- Určete integritu rohovkového epitelu
- Zaznamenejte povrchovou neovaskularizaci a zhodnoťte opacitu rohovky
- Stanovte nejlepší správnou vizuální ostrost

---

Mohou být rovněž provedeny další specifické testy a hodnocení, jako je impresní cytologie v případě podezřelého klinického obrazu.

Pokud je to vhodné, doporučují se **roční následné kontroly**, které mohou následovat po 12měsíční kontrole od operace. Každoroční následné kontroly záleží na uvážení lékaře a mohou zahrnovat:

- všeobecné fyzikální vyšetření
- zaznamenání a oznámení nežádoucích příhod (se zvláštním ohledem na blefaritidu a glaukom)
- zaznamenání souběžných léků
- vyhodnocení symptomů (bolest, fotofobie a pálení), lokálního zánětu a infekce
- určení integrity rohovkového epitelu
- zaznamenání povrchové neovaskularizace a zhodnocení opacity rohovky
- stanovení nejlepší správné vizuální ostrosti

### 5.5 *Sekundární implantát*

Vhodnost druhého implantátu Holoclar® může být vyhodnocena při 12měsíční kontrolní návštěvě po operaci, a to na základě stupně povrchové neovaskularizace a epiteliální integrity podle indikace přípravku Holoclar® (viz bod 3). Způsobilí pacienti z toho důvodu podstupují opětovnou biopsii, která poskytne nový štěp. V některých případech není druhá biopsie potřebná, jelikož první biopsie může poskytnout dostatek materiálu na vytvoření dvou štěpů ze stejné biopsie

## 6 Nejčastější nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem, který se v souvislosti s chirurgickým zákrokem očekává, je krvácení spojivky (5 %), objevující se nejčastěji během prvního dne po operaci. Bývá mírné intenzity a odezní bez léčby během několika dní. Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$  pacientů) jsou následující poruchy oka: blefaritida (10,5 %), defekt rohovkového epitelu (3,5 %), a glaukom (3,5 %), který se dává do souvislosti s léčbou kortikosteroidy po implantaci štěpu.

Méně časté nežádoucí účinky ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$  pacientů) hlášené ve spojitosti s užíváním přípravku Holoclar® zahrnují: adhezi spojivky, hyperémii spojivky, edém rohovky, perforaci rohovky, podráždění oka, fotofobii, metaplazii, infekci rohovky, vazovagální synkopu, podkožní krvácení a prasknutí stehů.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou perforace rohovky a ulcerativní keratitida, které mohou nastat do 3 měsíců od implantace přípravku Holoclar® a které jsou spojeny s nestabilitou rohovkového epitelu, a dále vazovagální synkopa objevující se první den po operaci způsobená bolestí oka.

**Nepřehlédněte. Je třeba se vyhnout očním kapkám obsahujícím benzalkoniumchlorid a/nebo jiné konzervační látky.** Benzalkoniumchlorid (stejně jako jiné kvartérní amoniové sloučeniny) je cytotoxický a oční kapky obsahující tento konzervant mohou způsobit poškození nově regenerovaného rohovkového epitelu. Je třeba se vyhnout jiným cytotoxickým látkám.

---

## 7 Hlášení podezření na nežádoucí účinky

To umožní rychlé získávání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

*Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.*

*Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>*

*Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).*

*Holoclar<sup>®</sup> je biologický léčivý přípravek, na hlášení je proto třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.*

## 8 Klíčové body ve sledování použití a rizik přípravku Holoclar<sup>®</sup>

Nejdůležitější aspektem řízení rizika při použití přípravku Holoclar<sup>®</sup> je dodržování přísných postupů, které jsou doporučovány v této Edukační příručce, a důkladné dodržování SPC s cílem zajistit, aby byl přípravek používán způsobem, pro který je určen.

Je známo, že se u typu pacientů, kteří pravděpodobně dostanou přípravek Holoclar<sup>®</sup>, vyskytuje glaukom a blefaritida. Tato onemocnění budou považovány za nežádoucí události zvláštního zájmu, o nichž je třeba si vyžádat informace a pečlivě je sledovat, aby bylo možné objasnit jejich povahu a příčinný vztah.

Údaje o použití přípravku Holoclar<sup>®</sup> u zvláštních populací jsou omezené. U těhotných a kojících žen, dětí mladších 18 let, starším osobám a osobám po transplantaci nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Společnost Holostem bude shromažďovat údaje v registru pacientů po mnoho let, aby sledovala účinky přípravku Holoclar<sup>®</sup> a aby u pacientů zvýšila znalosti o jeho použití po uvedení na trh.

Informace o registru pacientů (a pokud je to možné, jakýchkoliv dalších probíhajících či plánovaných studiích) by měly být konzultovány s pacientem.

Všem pacientům by se měla doporučovat účast v registru (pokud nejsou zapsáni do studie sponzorované společností Holostem), jehož cílem je prostřednictvím neintervenčního sledování použití a bezpečnosti přípravku Holoclar<sup>®</sup> podpořit vědecké poznatky o tom, jak se tento přípravek používá v rutinní klinické praxi.

## 9 Další informace pro zdravotnické pracovníky

Společnost Holostem může poskytnout další informace týkající se použití přípravku Holoclar<sup>®</sup>.

### **Kontaktní místo:**

Zákaznický servis společnosti Holostem: [customerservice@holostem.com](mailto:customerservice@holostem.com)

---

## 10 Průběh postupu léčby přípravkem Holoclar®

Činnosti prováděné během jednotlivých fází jsou popsány v následujících odstavcích. Organizace průběhu biopsie a transportu biopsie a přípravku Holoclar® je řízena společností Holostem.

Následující stránky jsou určeny k použití jako kontrolní seznam a mohou být vytištěny pro každého pacienta.

<b>Fáze</b>	<b>AKTIVITA</b>
<b>1</b>	Výběr pacientů a jejich poučení
<b>2</b>	Biopsie
<b>3</b>	Implantace štěpu epitelu
<b>4</b>	Doporučené následné návštěvy

## 10.1 Fáze I: Výběr pacientů a plánování biopsie

Identifikátor pacienta			
Čas	Fáze	ÚKOL	DOKONČENO
více než 45 dní před biopsií	1.1	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Vyhodnoťte klinický stav potenciálního pacienta.</li><li>2) <b>Získejte informovaný souhlas pro zpracování osobních údajů a uchování biologického materiálu</b></li></ol>	<input type="checkbox"/>  Datum: <hr/>

## 10.2 Fáze II: Biopsie

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáze	ÚKOL PRO HC	ÚKOL PRO HTA	DOKONČENO
alespoň 45 dní před biopsií	2.1	1) Kontaktujte zákaznický servis společnosti Holostem (customerservice@holostem.com), abyste se dohodli na možných termínech provedení biopsie. 2) Předložte: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Informovaný souhlas pro zpracování osobních údajů a uchování biologického materiálu</b></li> <li>- <b>Formulář žádosti o provedení biopsie (příloha 1)</b></li> </ul>	-	<input checked="" type="checkbox"/> Datum: _____
od 30 dnů po 20 dnů před biopsií	2.2	Proveďte serologická vyšetření Tato vyšetření musí proběhnout nejdříve 30 dní před plánovaným termínem biopsie.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
přibližně 15 dnů před biopsií	2.3	Vyplňte a podejte formulář screeningu na zjištění infekčního onemocnění (Příloha 5) <b>s přiloženou kopií sérologických výsledků.</b>	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáze	ÚKOL PRO HC	ÚKOL PRO HTA	DOKONČENO
od 15 dnů po 7 dnů před biopsií	2.4	-	<p>Interní evaluace a potvrzení provedení postupu po ověření:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dokumentace.</li> <li>• dostupných zdrojů.</li> <li>• vyškolení a kvalifikace chirurga/ů (povinné).</li> </ul> <p>V případě jakékoliv neúplnosti profilových údajů o identitě nebo infekčních onemocnění bude celá procedura pozastavena a bude vyžadováno potvrzení.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Datum: _____
od 15 dnů po 7 dnů před biopsií	2.5	-	<p>Potvrzení termínu biopsie a posledního termínu pro možné zrušení prostřednictvím <b>formuláře potvrzení biopsie (Příloha 2)</b>, včetně podrobných údajů o metodě přepravy.</p>	<input type="checkbox"/> Datum: _____
od 3 dnů po 0 dnů před biopsií	2.6	-	<p>Dodání krabice obsahující sběrnou zkumavku s transportním médiem a související dokumentací, instrukcemi a materiály pro následnou přepravu bioptického vzorku HTA. Do zásilky bude přidána další sběrná zkumavka pro nouzové použití.</p>	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.7	<p>Uskladnění sběrné zkumavky a přepravních materiálů dle pokynů.</p>	-	<input checked="" type="checkbox"/> Datum: _____



Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáze	ÚKOL PRO HC	ÚKOL PRO HTA	DOKONČENO
den biopsie	2.8	Provedte postup biopsie limbu (bod 5.2.5).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.9	Předání krabice obsahující biopsii kurýrovi za účelem transportu do HTA  (bioptický vzorek musí dorazit do HTA do 24 hodin).	-	
den biopsie	2.10	Opakování odebrání vzorku pro <b>screening na zjištění infekčního onemocnění</b> v den biopsie podle <i>Přílohy 5</i> .	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
od 0 dnů po +1 den po biopsii	2.11	-	Příjem a zpracování biopsie a spojené dokumentace Případné chybějící nebo nesprávné informace spojené s dokumentací budou ihned nahlášeny HC, aby mohly být implementovány nápravné kroky před skončením platnosti biopsie	<input checked="" type="checkbox"/> Datum: _____
ode dne provedení biopsie a poté	2.12	Následná léčba, jak je uvedena v bodě 5.2.6.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáze	ÚKOL PRO HC	ÚKOL PRO HTA	DOKONČENO
	<b>2.13</b>	Aktualizujte všechny pacientovy zdravotní potíže, které by mohly mít vliv na druhou kultivaci.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
20 dní po biopsii	<b>2.14</b>	-	Schválení/odmítnutí šarže kryozkumavek z ICB (Intermediate Cell Bank) k použití pro druhou kultivaci.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

## 10.3 Fáze III: Implantace štěpu epitelu

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáze	ÚKOL PRO HC	ÚKOL PRO HTA	DOKONČENO
dříve než 30 dní před implantací	3.1	Dohodněte se společností Holostem na možném termínu implantace.	Stanovte datum implantace.  Ověřte si vyškolení a kvalifikaci chirurga/ů.	<input checked="" type="checkbox"/>  Datum:  _____
30 dní před implantací	3.2	Předložte:  <b>Formulář žádosti o provedení implantace (Příloha 3)</b> s vyplněným plánovaným termínem pro provedení implantace.  Předložte: <b>Formulář screeningu na zjištění infekčního onemocnění (Příloha 5)</b> z odebrání vzorku provedené v den biopsie, <b>s přiloženou kopií sérologických výsledků.</b>		<input type="checkbox"/>  Datum:  _____
22 až 14 dní před implantací  (15 až 7 dní před rozmrazením)	3.3	-	Potvrzení termínu implantace a poslední termín možného zrušení prostřednictvím <b>Formuláře potvrzení implantace (Příloha 4).</b>	<input type="checkbox"/>  Datum:  _____

Identifikátor pacienta:				
Čas	Fáze	ÚKOL PRO HC	ÚKOL PRO HTA	DOKONČENO
7 dní před implantací (den rozmrazení)	3.4	-	Rozmrazení a začátek druhé kultivace buněk.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
3 až 2 dny před implantací	3.5	-	Evaluace dne konfluence štěpu pro jeho přípravu.  Pokud je nezbytná změna termínu (nejvýše 1 den před a až 3 dny po plánovaném termínu) s ohledem na to, co bylo naplánováno a potvrzeno předem, informujte zdravotnické zařízení.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
1 den před implantací	3.6	-	Uvolnění štěpu kvalifikovanou osobou. Pokud není možné štěp uvolnit, informujte zdravotnické zařízení.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
1 den před implantací / v den implantace	3.7	-	Zásilka přípravku Holoclar®.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
den implantace	3.8	Přijměte přípravek Holoclar® a proveďte implantaci (bod 5.3.1).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

## 10.4 Fáze IV: Doporučené následné návštěvy

Identifikátor pacienta:			
Čas	Fáze	ÚKOL	DOKONČENO
3 dnů po implantaci	4.1	Následná návštěva ke zhodnocení pacientova stavu (podrobnější informace viz bod 5.4.1).	<input checked="" type="checkbox"/> Datum: _____
14 dnů po implantaci	4.2	Následná návštěva ke zhodnocení pacientova stavu (podrobnější informace viz bod 5.4.2).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
45 dnů po implantaci	4.3	Následná návštěva (podrobnější informace viz bod 5.4.3).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
6 měsíců po implantaci	4.4	Následná návštěva (podrobnější informace viz bod 5.4.4).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
12 měsíců po implantaci	4.5	Následná návštěva (podrobnější informace viz bod 5.4.4).	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identifikátor pacienta:			
Čas	Fáze	ÚKOL	DOKONČENO
Roční následné kontroly	<b>4.6</b>	Podle uvážení klinického lékaře.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

---

## 11 Seznam příloh

Příloha 1: Formulář žádosti o provedení biopsie

Příloha 2: Formulář potvrzení biopsie

Příloha 3: Formulář žádosti o provedení implantace

Příloha 4: Formulář potvrzení implantace

Příloha 5: Formulář screeningu na zjištění infekčního onemocnění

Příloha 1 (tuto přílohu musí vyplnit zdravotnická zařízení a odeslat přes online úložiště dat společnosti Holostem)

<b>- FORMULÁŘ ŽÁDOSTI O PROVEDENÍ BIOPSIE -</b> <i>UPOZORNĚNÍ: TENTO FORMULÁŘ OBSAHUJE DŮVĚRNÉ ÚDAJE</i> <b>(- BIOPSY REQUEST FORM -)</b> <i>(CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA)</i>					
Datum/čas navrhovaný pro <b>BIOPSII</b> (Date / Time proposed for <b>BIOPSY</b> )		Datum plánovaného <b>ODBĚRU KRVE</b> u pacienta Date planned for <b>BLOOD SAMPLING</b> on patient			
Přílohy (Attachments)	<input type="checkbox"/> FORMULÁŘ INFORMOVANÉHO SOUHLASU pro zpracování osobních údajů a uchování biologického materiálu (INFORMED CONSENT FORM for processing of personal data and storage of biological material)				
ÚDAJE PACIENTA (PATIENT'S DATA)					
JMÉNO (FIRST NAME)					
PŘÍJMENÍ (FAMILY NAME)					
Datum narození (Date of Birth)					
INFORMACE PRO DODÁNÍ BIOPTICKÉ SOUPRAVY (INFORMATION FOR BIOPSY KIT DELIVERY)					
Zdravotnické zařízení (Hospital Centre)					
Oddělení – chirurgie (Department – Surgery)					
Ulice (Street)					
Poštovní směrovací číslo (Postal Code)		Město (City)		Země (Country)	
URČENÝ NEMOCNIČNÍ PERSONÁL (HOSPITAL STAFF APPOINTED)					
Chirurg provádějící biopsii (Jméno a příjmení) (Surgeon performing the biopsy (First name and Family name))					
Osoba odpovědná za dodání soupravy (Jméno a příjmení) (Person Responsible of kit delivery (First name and Family name))					
Kontakt (telefonní č.) pro akutní případy (Contacts (phone nr) for manage emergency)					



---

*Tímto formulářem žádosti níže podepsaný prohlašuje, že veškerý zdravotnický personál obdržel, přečetl a pochopil Edukační materiál a podstoupil příslušné školení.  
(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.)*

Podpis a datum (Signature and Date)	
--	--

Příloha 2 (tuto přílohu vyplní společnost *Holostem a odešle zdravotnickým zařízením*)

<b>- FORMULÁŘ POTVRZENÍ BIOPSIE -</b> <i>Upozornění: následující sdělení je nesmírně důležité a musí být doručeno níže uvedenému chirurgovi. Obsahuje soukromé údaje.</i> <b>(CONFIRMATION OF BIOPSY FORM)</b> <i>(Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below.) (Contains private data)</i>			
Zdravotnické zařízení (Hospital Centre)			
Oddělení – chirurgie (Department - Surgery)			
Telefon (Telephone)		E-mail	
Jméno a příjmení pacienta (First and Family name of the Patient)		Datum narození (Date of Birth)	
Potvrzení: (Confirmation of):	<input type="checkbox"/> <b>BIOPSIE LIMBU DNE (DATUM)</b> _____ <b>V</b> _____ <b>(LIMBAL BIOPSY: ON [DATE] _____ AT _____)</b>		
Termín <b>doručení sběrné zkumavky s bioptickým vzorkem</b> zdravotnickému zařízení ( <b>Delivery date of the biopsy collection tube to the Hospital Centre</b> )		Čas (Time)	
Termín vyzvednutí <b>bioptického</b>		Čas (Time)	

<b>vzorku ze</b> zdravotnického zařízení (Pick-up date of the <b>Biopsy</b> from the Hospital Centre)			
Kurýr (Courier)			
Osoba odpovědná za dodání soupravy (Jméno a příjmení) (Person Responsible of kit delivery (First name and Family name))			
Telefonní číslo osoby zodpovědné za dodání soupravy (Person Responsible of kit delivery Telephone Number)			
Šarže GMP (Správná výrobní praxe) (GMP Batch)		Poslední termín pro zrušení (Last date for cancellation)	
Osoba odpovědná za logistiku společnosti Holostem (Holostem Logistics)		Podpis a datum (Signature and date)	
Osoba odpovědná za kvalitu společnosti Holostem (Holostem Quality Assurance)		Podpis a datum (Signature and date)	
Zákaznický servis společnosti Holostem		Podpis a datum (Signature and date)	

---

Holostem Customer Service			
---------------------------	--	--	--

PŘÍLOHA 3: (tuto přílohu musí vyplnit zdravotnická zařízení a odeslat přes online úložiště dat společnosti Holostem)

<b>- FORMULÁŘ ŽÁDOSTI O PROVEDENÍ IMPLANTACE -</b> <i>UPOZORNĚNÍ: TENTO FORMULÁŘ OBSAHUJE DŮVĚRNÉ ÚDAJE</i> <b>(- IMPLANT REQUEST FORM -)</b> <i>(CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA)</i>					
Datum/čas navrhovaný pro <b>IMPLANTÁT HOLOCLAR®</b> (Date / Time proposed for <b>HOLOCLAR® IMPLANT</b> )					
ÚDAJE PACIENTA (PATIENT'S DATA)					
JMÉNO (FIRST NAME)					
PŘÍJMENÍ (FAMILY NAME)					
Datum narození (Date of Birth)					
INFORMACE PRO DODÁNÍ ŠTĚPU (INFORMATION FOR GRAFT DELIVERY)					
Zdravotnické zařízení (Hospital Centre)					
Oddělení – chirurgie (Department – Surgery)					
Ulice (Street)					
Poštovní směrovací číslo (Postal Code)		Město (City)		Země (Country)	
URČENÝ NEMOCNIČNÍ PERSONÁL (HOSPITAL STAFF APPOINTED)					
CHIRURG provádějící implantaci (Jméno a příjmení) (Surgeon performing the implantation (First name and Family name))					
Osoba odpovědná za dodání soupravy (Jméno a příjmení) (Person Responsible of kit delivery (First name and Family name))					

Kontakt (telefonní č.) pro akutní případy Contacts (phone nr) for manage emergency	
<i>Tímto formulářem žádosti níže podepsaný prohlašuje, že veškerý zdravotnický personál obdržel, přečetl a pochopil Edukační materiál a podstoupil příslušné školení. 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>	
Podpis a datum (Signature and Date)	

Příloha 4: (tuto přílohu vyplní společnost Holostem a odešle přes online úložiště dat zdravotnickým zařízením)

<p align="center"><b>- FORMULÁŘ POTVRZENÍ IMPLANTACE -</b>  <b>UPOZORNĚNÍ: TENTO FORMULÁŘ OBSAHUJE DŮVĚRNÉ ÚDAJE</b></p> <p align="center"><i>Upozornění: následující sdělení je nesmírně důležité a musí být doručeno níže uvedenému chirurgovi.</i></p> <p align="center"><b>(CONFIRMATION OF THE IMPLANTATION FORM)</b>  <b>CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA</b>  <i>(Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below.)</i></p>			
Zdravotnické zařízení (Hospital Centre)			
Oddělení – chirurgie (Department - Surgery)			
Telefon (Telephone)		E-mail	
Jméno a příjmení pacienta (First and Last name of the Patient)		Datum narození (Date of Birth)	
Potvrzení: (Confirmation of):	<input type="checkbox"/> <b>IMPLANTÁT HOLOCLAR®</b> DNE (DATUM) _____ V _____ <b>(HOLOCLAR® IMPLANT ON [DATE] _____ AT _____)</b>		
Termín <b>doručení</b> přípravku Holoclar® zdravotnickému zařízení ( <b>Delivery</b> date of Holoclar® to the Hospital Centre)		Čas (Time)	

Kurýr (Courier)	Telefonní číslo osoby podílející se na příjmu balíku		
Osoba odpovědná za dodání soupravy (Jméno a příjmení) (Person Responsible of kit delivery (First name and Family name))			
Telefonní číslo osoby odpovědné za dodání soupravy (Person Responsible of kit delivery Telephone Number)			
Šarže GMP (Správná výrobní praxe) (GMP Batch)		Poslední termín pro zrušení (Last date for cancellation)	
Osoba odpovědná za logistiku společnosti Holostem (Holostem Logistics)		Podpis a datum (Signature and date)	
Osoba odpovědná za kvalitu společnosti Holostem (Holostem Quality Assurance)		Podpis a datum (Signature and date)	



---

Zákaznický servis společnosti Holostem (Holostem Customer Service)		Podpis a datum (Signature and date)	
---	--	--	--

## Příloha 5: FORMULÁŘ SCREENINGU NA ZJIŠTĚNÍ INFEKČNÍHO ONEMOCNĚNÍ

### (Attachment 5: Infectious Disease Screen Form)

(tuto přílohu musí vyplnit zdravotnická zařízení a odeslat přes online úložiště dat společnosti Holostem)

(This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by data room to Holostem)

UPOZORNĚNÍ: TENTO FORMULÁŘ OBSAHUJE DŮVĚRNÉ ÚDAJE

(CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA)

#### ÚDAJE PACIENTA (PATIENT DATA):

Jméno (First Name): \_\_\_\_\_

Příjmení (Family Name): \_\_\_\_\_

Datum narození (Date of Birth): \_\_\_\_\_

#### Odběr krve a nasofaryngeální stěr u pacienta proveden v den:

(Blood collection and oro/nasopharyngeal swab from the patient carried out on date): \_\_\_\_\_

Testy prováděné během výběru pacienta ((Tests performed during Patient Selection phase)

Testy prováděné v den biopsie (Tests performed on the day of the Biopsy)

Test (Test)	Identifikátor (Marker)	Je přítomna infekce? Is an infectious risk present?
HAV	IgG	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO)
	IgM	<input type="checkbox"/> *VÝJIMKA založena na místním národním předpisu (*EXEMPTED based on local national regulation)
HBV	HBsAg	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO)
	HBcAb	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO)
HCV	Ab	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO)
HIV	Ag	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO)
	Ab	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO)
Syphilis (Syphilis) (Trep. pallidum)	VDRL / TPHA / Imunoenzymatický test (Immunoenzymatic Assay)	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO)
HTLV-1	Ab	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO) <input type="checkbox"/> *VÝJIMKA založena na místním národním předpisu (*EXEMPTED based on local national regulation)

<b>WNV</b>	Ab	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO) <input type="checkbox"/> *VÝJIMKA založena na místním národním předpisu (*EXEMPTED based on local national regulation)
<b>Sars-Cov-2</b>	Virový gen (PCR test) (Viral gene (PCR Assay))	<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO) <input type="checkbox"/> *VÝJIMKA založena na místním národním předpisu (*EXEMPTED based on local national regulation)
<b>Další (Additional) (*)</b>		<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO) <input type="checkbox"/> *VÝJIMKA založena na místním národním předpisu (*EXEMPTED based on local national regulation)
<b>Další (Additional) (*)</b>		<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO) <input type="checkbox"/> *VÝJIMKA založena na místním národním předpisu (*EXEMPTED based on local national regulation)
<b>Další (Additional) (*)</b>		<input type="checkbox"/> ANO (YES) <input type="checkbox"/> NE (NO) <input type="checkbox"/> *VÝJIMKA založena na místním národním předpisu (*EXEMPTED based on local national regulation)

\* Za určitých podmínek mohou být vyžadovány další testy v závislosti na anamnéze dárce a charakteru darované tkáně nebo buněk.

(\* In certain circumstances, additional testing may be required depending on the donor's history and the characteristics of the tissue or cells donated.)

**POZNÁMKY (Comments):**

---



---

**Lékař** (jméno a příjmení) (**Physician** (First and Family name))

---

**Datum (Date):** \_\_\_\_\_ **Podpis (Signature):**

---

**\* Odešlete tento formulář a kopii laboratorních výsledků do společnosti Holostem**

**(\* Send this form and copy of laboratory results to Holostem)**