

 **HOLOCLAR[®]** (Células epiteliales corneales humanas autólogas)

**Manual informativo para profesionales sanitarios acerca de la
selección y tratamiento de pacientes pre- y posoperatorios
sometidos a trasplante autólogo del epitelio corneal reconstruido
a partir de células madre**

(▼)Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios (AEMPS) noviembre 2017**

Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

ÍNDICE

1	¿Cuál es la finalidad de este Manual informativo?	4
2	¿Qué es?	4
3	¿Para qué se utiliza?	4
4	¿Cómo se utiliza?	4
5	Procedimientos médicos para el tratamiento.....	5
5.1	Fase I: selección y formación de pacientes.....	8
5.1.1	Evaluación de la deficiencia limbar	8
5.1.2	Evaluación de enfermedades concomitantes.....	9
5.1.3	Formación del paciente	9
5.1.4	Consentimiento del paciente.....	9
5.2	Fase II: biopsia.....	10
5.2.1	Programación de la biopsia	10
5.2.2	Exploración previa a la biopsia	10
5.2.3	Exploración el día de la biopsia	12
5.2.4	Envío y conservación del tubo	13
5.2.5	Procedimiento para llevar a cabo la biopsia.....	13
5.2.6	Tratamiento posterior a la biopsia.....	14
5.3	Fase III: implantación del injerto epitelial.....	14
5.3.1	Procedimiento para llevar a cabo el implante de Holoclar®	15
5.3.2	Tratamiento posoperatorio.....	17
5.4	Fase IV: visitas de seguimiento recomendadas	17
5.4.1	Seguimiento a los 3 días	18
5.4.2	Seguimiento a los 14 días	18
5.4.3	Seguimiento a los 45 días	18
5.4.4	Seguimiento a los 6 y 12 meses	18
5.5	Implante secundario.....	19
6	Reacciones adversas más frecuentes.....	20
7	Notificación de sospecha de reacciones adversas.....	20
8	Principales aspectos en relación con la monitorización del uso y los riesgos de Holoclar®	21
9	Información adicional para profesionales sanitarios	21

10	Flujo operativo del tratamiento con Holoclar®	21
10.1	Fase I: selección de pacientes y programación de la biopsia	23
10.2	Fase II: biopsia	23
10.3	Fase III: Implantación del injerto epitelial	26
10.4	Fase IV: Visitas de seguimiento recomendadas	29
11	Listado de anexos	31
	Attachment 1: Biopsy Request Form	32
	Attachment 2: Biopsy Confirmation Form	34
	Attachment 3: Implant Request Form	37
	Attachment 4: Implant Confirmation Form	39
	Attachment 5: Infectious Disease Screen Form	42

1 ¿Cuál es la finalidad de este Manual informativo?

El objetivo de este Manual consiste en proporcionarle información a profesionales sanitarios especializados en cirugía oftalmológica sobre el uso adecuado del medicamento y las medidas de minimización de riesgos.

Para una información más detallada consulte la ficha técnica autorizada del Producto que se encuentra adjunta a este material.

2 ¿Qué es Holoclar®?

Holoclar® es una lámina circular transparente formada por entre 300.000 a 1.200.000 células epiteliales corneales humanas autólogas viables (79.000 - 316.000 células/cm²), entre las cuales un promedio de 3,5 % son células madre limbares, así como células amplificadoras transitorias derivadas de células madre y células diferenciadas terminalmente. Estas células se expanden *ex vivo* a partir de una biopsia autóloga obtenida del ojo sano o a partir de una porción no dañada del ojo (en caso de lesión bilateral). Las células expandidas se adhieren a una capa de soporte de fibrina transparente de 2,2 cm de diámetro inmersa en el medio de transporte.

3 ¿Para qué se utiliza?

Holoclar® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con deficiencia de células madre limbares (trastorno definido por la presencia de neovascularización superficial de la córnea en al menos dos cuadrantes corneales, con afectación corneal central y grave deterioro de la agudeza visual) de moderada a grave, uni o bilateral, debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos. Se requiere un mínimo de 1 - 2 mm² de limbo sano para la biopsia.

Cada preparación de este medicamento está destinada a un único tratamiento. El tratamiento se puede repetir si el facultativo lo considera indicado.

Holoclar debe ser administrado por un cirujano convenientemente cualificado y formado y su uso está restringido únicamente a un ámbito hospitalario/oftalmológico que cumpla los requisitos adecuados para la aplicación de esta técnica.

Está indicado **únicamente** para **uso autólogo** y se debe administrar junto con la escisión del pannus fibrovascular corneal (preparación del lecho del defecto), un sellado físico de la lesión (por sutura de la conjuntiva) y tratamiento antibiótico y antiinflamatorio posoperatorio.

4 ¿Cómo se utiliza?

Dado que es un producto autólogo, debe administrarse exclusivamente al mismo paciente del que se ha obtenido la biopsia. **Cualquier error a este respecto puede dar lugar a una reacción a tejido**

extraño, rechazo del trasplante y/o falta de eficacia del tratamiento. Por estas razones, es imprescindible evitar cualquier ambigüedad referente a la identidad del paciente en todas las fases del tratamiento.

Los pacientes tratados con Holoclar® se identificarán siempre por el nombre, apellidos y fecha de nacimiento. Estos datos se especificarán en los documentos y registros (en papel y/o electrónicos) que sean utilizados durante el tratamiento: desde los procedimientos previos y posteriores a la biopsia hasta la implantación. El centro hospitalario (CH) deberá confirmar que durante el mismo día no se realizará la biopsia ni el procesamiento de ningún paciente con el mismo nombre y fecha de nacimiento.

En la visita de la biopsia, además del nombre, apellidos y fecha de nacimiento se recogerán más datos para asegurar la trazabilidad, incluyendo sexo, ojo afectado, causa de la deficiencia de células madre limbares, duración de la enfermedad, nombre del cirujano, fecha de la donación y lugar de suministro (dirección del centro sanitario). Una vez se ha realizado la biopsia, el número de lote usado se mantendrá en el resto del proceso desde la obtención de la biopsia hasta el proceso de seguimiento post-implantación. El cirujano será informado del número de lote. Es importante que el número de lote se recoja en el informe del paciente.

Si existe alguna incoherencia en estos tres datos, el cirujano debe contactar con el Servicio de Atención al Cliente de Chiesi o con la persona cualificada de HTA (Fabricante: Holostem Therapie Avanzate s.r.l.) (si se especifica en la documentación de envío correspondiente) para su aclaración.

5 Procedimientos médicos para el tratamiento Con Holoclar® se utilizan dos procedimientos quirúrgicos: una biopsia y un implante del injerto de epitelio corneal autólogo.

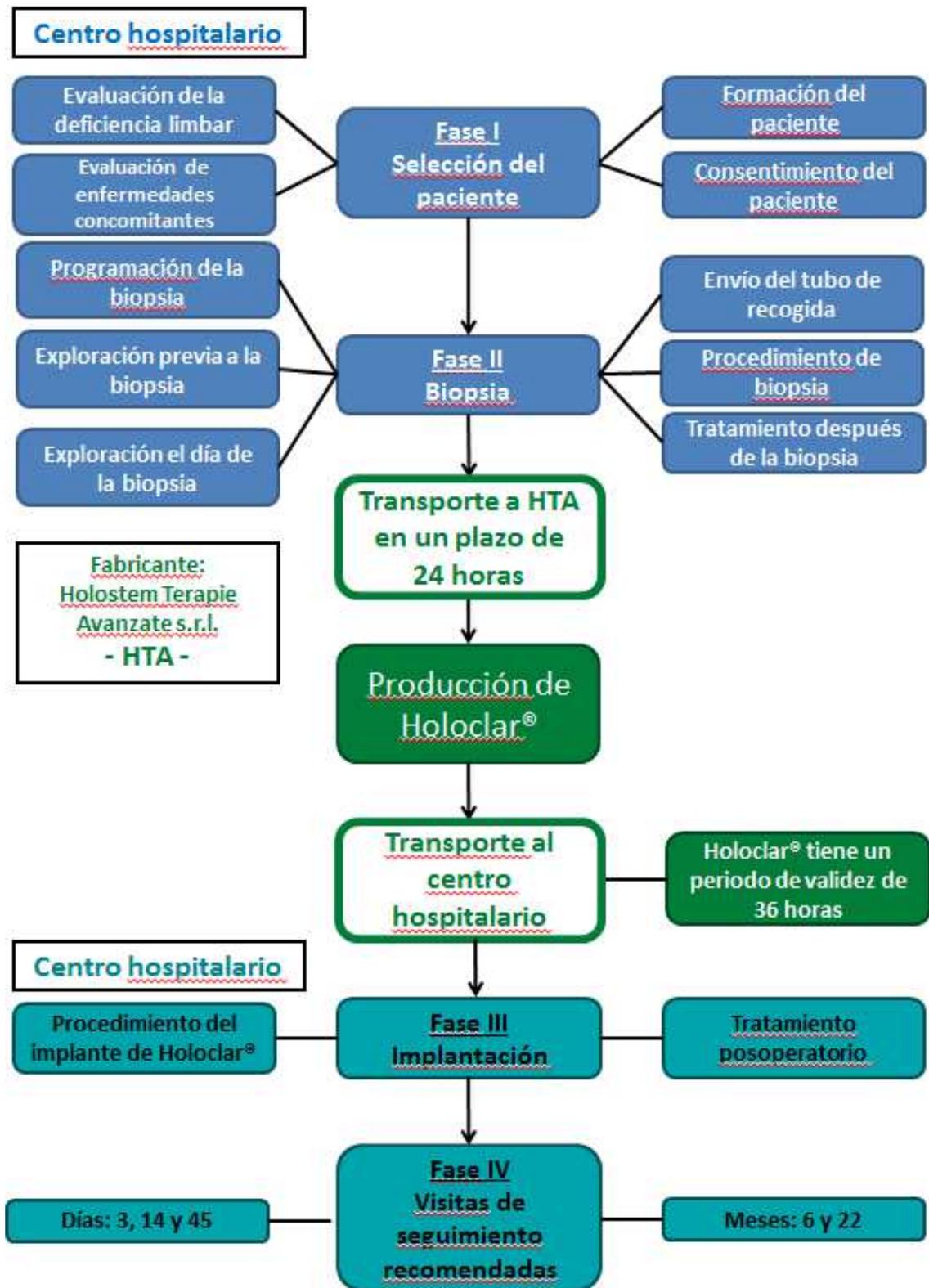
Todo el proceso se realiza en cuatro fases (descritas en los apartados 5.1 a 5.4 de este manual), sustentadas sobre una lista de comprobación del flujo operativo que aparece en el apartado 10 de este manual

El proceso terapéutico realizado en el centro hospitalario se divide en las fases siguientes:

- Fase I: selección y formación de pacientes
- Fase II: biopsia
- Fase III: implante del injerto epitelial
- Fase IV: visitas de seguimiento recomendadas

En el diagrama de flujo de la página 6 se muestran las diferentes fases del procedimiento de Holoclar®.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCEDIMIENTO DE HOLOCLAR®



5.1 Fase I: selección y formación de pacientes

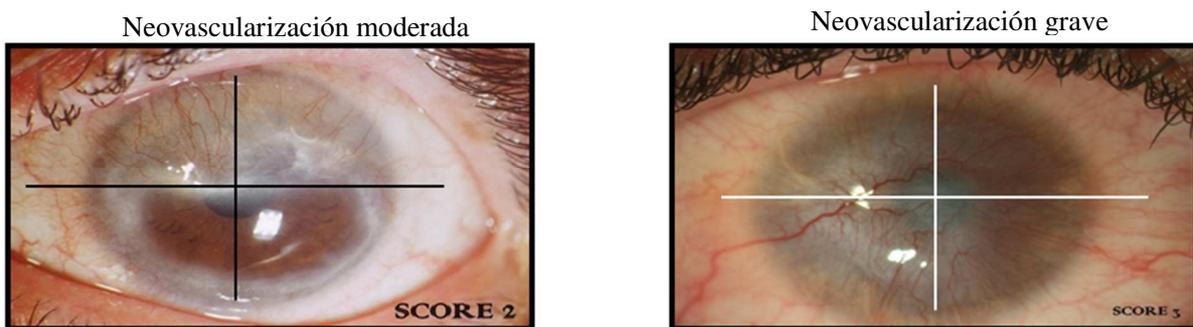
Tal y como ya se ha descrito, Holoclar® se usa en pacientes con deficiencia de células madre limbares de moderada a grave debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos. Pueden consultarse en el apartado 10.1 todas las actividades relacionadas con esta fase.

5.1.1 Evaluación de la deficiencia limbar

Es fundamental que los posibles candidatos al tratamiento sean sometidos a una evaluación completa por un cirujano oftalmológico y que se evalúe el grado de deficiencia limbar. Esto se realiza con objeto de seleccionar únicamente a pacientes con deficiencia limbar (definida por la presencia de neovascularización corneal superficial en al menos dos cuadrantes corneales, con afectación corneal central y grave deterioro de la agudeza visual) de moderada a grave. A los pacientes con deficiencia leve no se les debe aplicar este tratamiento.

Un déficit limbar es un trastorno corneal caracterizado por una falta de sustitución de células epiteliales corneales, que inicialmente se manifiesta por defectos epiteliales recurrentes o persistentes, inflamación y, posteriormente, migración de la conjuntiva sobre la córnea y formación de una membrana neovascularizada. Antes de utilizar Holoclar® debe realizarse la evaluación de la neovascularización corneal (es decir, el número de cuadrantes afectados, Figura 1) y del defecto epitelial (según la tinción con fluoresceína) realizada por el especialista oftalmológico es fundamental para el diagnóstico y la evaluación de la gravedad..

Figura 1: Evaluación de la gravedad de la neovascularización corneal



Afectación de dos cuadrantes corneales, incluida la superficie corneal central

Deficiencia total de células madre limbares (4 cuadrantes corneales con afectación corneal central) con opacificación completa de la córnea e invasión de vasos nuevos

5.1.2 Evaluación de enfermedades concomitantes

Los pacientes con quemaduras oculares pueden tener concomitantemente otros problemas oculares. De existir éstos, **deberán corregirse antes de llevar a cabo los procedimientos de biopsia y de implante de Holoclar®; de lo contrario, dichos procedimientos no podrán realizarse.** Deberán corregirse:

- Cicatrices conjuntivales con acortamiento del fórnix
- Sequedad ocular intensa, p. ej., prueba de Schirmer tipo I < 5 mm/5 min
- Anestesia corneal o conjuntival o hipoestesia grave
- Inflamación ocular activa
- Posición anómala palpebral concomitante
- Pterigion

Antes de realizar los procedimientos el médico deberá evaluar adecuadamente a los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los excipientes del producto.

Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de Holoclar® durante el embarazo y la lactancia.

5.1.3 Formación del paciente

Deberá proporcionarse a los pacientes la suficiente formación sobre todos los temas relacionados con el procedimiento que va a llevarse a cabo. Deberá entregárseles la Guía de información especialmente elaborada con este propósito.

5.1.4 Consentimiento del paciente

Es fundamental que todos los pacientes firmen el Formulario de Consentimiento Informado (FCI) que permite procesar los datos personales y conservar el material biológico en HTA. Si necesita asesoramiento para completarlo póngase en contacto con Chiesi.

En caso de que el CH tenga que usar un FCI interno para el tratamiento pre- y posoperatorio, no es necesario enviar a Chiesi este tipo de FCI firmado; sin embargo, recuerde que esto no es suficiente para incluir el procesamiento de datos personales.

5.2 Fase II: biopsia

Pueden consultarse en el apartado 10.2 todas las actividades relacionadas con esta fase.

5.2.1 Programación de la biopsia

Se debe cumplimentar el Formulario de solicitud de biopsia (*Anexo 1*) y enviarlo a Chiesi para confirmar los detalles relacionados con la misma.

El CH propondrá una fecha, que Chiesi confirmará mediante el Formulario de confirmación de biopsia (*Anexo 2*).

Se evalúa la fecha confirmada para la biopsia considerando las necesidades de programación y logísticas. De no realizarse la biopsia en la fecha asignada, el CH considerará que ha fracasado la realización de la misma. En este caso, se invitará al cirujano a programar una nueva fecha y a devolver los tubos de recogida no utilizados.

5.2.2 Exploración previa a la biopsia

La exploración previa a la biopsia incluye una primera evaluación de enfermedades infecciosas. La identificación de una enfermedad infecciosa durante la fase de selección no impide que el paciente sea tratado con Holoclar®, sino que determina las condiciones del cultivo de las células madre limbares. Durante todo el proceso de producción se puede segregar material biológico potencialmente infeccioso.

Determinación del perfil de enfermedades infecciosas

El CH documentará este perfil mediante el *Anexo 5*, con copia adjunta de los resultados serológicos; Chiesi evaluará la consistencia e integridad de este perfil. **La biopsia debe realizarse en el plazo de 1 mes después de la fecha de exploración** (un mes es el periodo de validez de las exploraciones). Si la biopsia no puede realizarse durante este periodo de tiempo, deberá programarse una nueva fecha y repetir la evaluación de enfermedades infecciosas.

Se deben evaluar las siguientes enfermedades:

- VIH
- Hepatitis A (VHA)
- Hepatitis B (VHB)
- Hepatitis C (VHC)
- Sífilis
- Virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I)
- Virus del Nilo Occidental (VNO) humano

El cirujano responsable de la biopsia seleccionará el laboratorio para realizar el análisis y éste puede ser interno o externo al CH. Para realizar una valoración integral de la infectividad según los resultados de las pruebas y evaluar la integridad, en las siguientes tablas se muestran los esquemas de evaluación.

Tablas de evaluación de la infectividad

VIRUS DE LA HEPATITIS A

MARCADOR			CUADRO CLÍNICO COMPATIBLE CON	INFECTIVIDAD
Ag	IgG	IgM		
+	-	-	INFECCIÓN CONTRAÍDA RECIENTEMENTE O INFORMACIÓN INCORRECTA – SOLICITAR VERIFICACIÓN	Desconocida
+	-	+	INFECCIÓN ACTIVA	SÍ
+	+	+	INFECCIÓN ACTIVA	SÍ
+	+	-	INMUNIDAD POR RESOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN O VACUNACIÓN	NO
-	-	-	SIN INFECCIÓN	NO

VIRUS DE LA HEPATITIS B

MARCADOR			CUADRO CLÍNICO COMPATIBLE CON	INFECTIVIDAD
HBsAg	HBsAb	HBcAb		
+	-	-	INFECCIÓN ACTIVA / RECIENTE / NO RESUELTA / PORTADOR SANO	SÍ
-	+	+	INMUNIDAD POR RESOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN	NO
-	+	-	INMUNIDAD POR VACUNACIÓN	NO
-	-	-	SIN INFECCIÓN	NO

VIRUS DE LA HEPATITIS C, VIH, HTLV-I

MARCADOR		CUADRO CLÍNICO COMPATIBLE CON	INFECTIVIDAD
Ag	Ac		
+	-	INFECCIÓN CONTRAÍDA RECIENTEMENTE O INFORMACIÓN INCORRECTA – SOLICITAR VERIFICACIÓN	Desconocida
+	+	INFECCIÓN ACTIVA	Sí
-	-	SIN INFECCIÓN	NO

SÍFILIS

MARCADOR	CUADRO CLÍNICO COMPATIBLE CON	INFECTIVIDAD
+	INFECCIÓN ACTIVA	Sí
-	SIN INFECCIÓN	NO

VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

MARCADOR	CUADRO CLÍNICO COMPATIBLE CON	INFECTIVIDAD
Ac		
+	INFECCIÓN ACTIVA	Sí
-	SIN INFECCIÓN	NO

5.2.3 Exploración el día de la biopsia

El día de la biopsia deberá realizarse una segunda evaluación de enfermedades infecciosas del paciente. El CH enviará una actualización del estado de dichas enfermedades a Chiesi en el formulario del *Anexo 5*, con copia adjunta de los resultados serológicos.

Chiesi revisará tanto la integridad y coherencia del informe de la exploración como los cambios en el estado de infectividad.

Los cambios en el estado de infectividad determinarán las condiciones para continuar el proceso de producción de Holoclar®. Por lo tanto, es fundamental la disponibilidad del *Anexo 5* y de los informes relacionados para confirmar la fecha de implante del injerto.

5.2.4 Envío y conservación del tubo

Una vez confirmada la fecha, HTA entregará el tubo de recogida de la biopsia aproximadamente 3 días antes de que la misma vaya a llevarse a cabo. El tubo se acompañará del medio de transporte, la documentación, las instrucciones y los materiales para el envío posterior de la biopsia a HTA. Se añadirá al envío un tubo de recogida adicional para aquellos casos en los que sea necesario tener que utilizarlo.

5.2.5 Procedimiento para llevar a cabo la biopsia

Identificador del paciente	
Fase	TAREA
B 1	El personal de apoyo del hospital deberá consultar las instrucciones de Chiesi para recibir el tubo de recogida estéril para conservar y transportar la muestra de biopsia a HTA (consultar el Apartado 10.2). Se recomienda registrar el procedimiento.
B 2	Aplicar anestesia tópica: oxibuprocaina o anestesia para/retrobulbar con mepivacaína o bupivacaína sin adrenalina. ADVERTENCIA: evitar lidocaína tópica
B 3	Irrigar la superficie ocular con solución salina equilibrada (SSE)
B 4	Separar la conjuntiva del limbo para exponer el punto de recogida de la muestra en la córnea (los sitios preferidos para obtener la biopsia son el área superior o inferior).
B 5	Hacer una incisión de 2 x 1 o 1 x 2 mm con un bisturí desechable de 15 - 30° (la profundidad debe ser la necesaria para poder levantar la laminilla del limbo corneal - alrededor de 50 a 100 µm) para obtener la biopsia.
B 6	IMPORTANTE: no coagular la superficie del ojo antes de obtener la biopsia porque se dañarían las células madre.
B 7	Depositar la biopsia en el tubo enviado por HTA que contiene el medio de transporte estéril. El tubo debe conservarse junto con el registro de datos en un frigorífico a una temperatura entre +2 y +8 °C y solo debe abrirse en el último momento.
B 8	ADVERTENCIA: durante el transporte, el tubo debe conservarse a una temperatura de entre +2 y +8 °C. Se <u>debe</u> evitar la congelación del medio.
B 9	Los bisturíes que han estado en contacto con el medio de transporte no deben volverse a usar en la superficie ocular sin el lavado previo con SSE, por el posible riesgo de una reacción tisular a las proteínas que contiene el medio.

Identificador del paciente	
Fase	TAREA
B 10	Si se considera necesario, suturar la conjuntiva con nailon 10/0; no es necesario vendar.
B 11	Cumplimentar la etiqueta del tubo con toda la información solicitada, así como los formularios incluidos en el envase.
B 12	<i>La biopsia debe enviarse inmediatamente, dado que debe ser procesada en las 24 horas siguientes a su obtención. Consultar las instrucciones de HTA sobre manipulación y transporte de la muestra.</i>

5.2.6 Tratamiento posterior a la biopsia

Tras la biopsia, debe administrarse una pauta profiláctica adecuada de antibióticos tópicos con sulfato de gentamicina, sulfato de netilmicina o levofloxacino en dosis única, sin conservantes (3 - 4 gotas tres veces al día durante 7 - 8 días hasta la resolución de la lesión quirúrgica).

5.3 Fase III: implantación del injerto epitelial

La fecha confirmada para el procedimiento de implante del injerto debe cumplir los siguientes requisitos:

- Debe realizarse al menos 41 días después de haber realizado la biopsia.
- El plazo de 41 días es solo por motivos organizativos y no repercute en la calidad del cultivo al que hace referencia.
- La fecha de implantación podría llegar a cancelarse por motivos relacionados con la calidad del cultivo (esto puede impedir que HTA proporcione el injerto). Dicha fecha puede cancelarse o modificarse antes de descongelar las células (7 días antes de la implantación) en caso de problemas médicos/organizativos del CH y/o de HTA. Esta notificación debe realizarse antes de la fecha límite establecida para este fin en el *Anexo 4*. Una cancelación después de esta fecha comportará la destrucción del cultivo correspondiente por lo que el paciente no *recibirá* el tratamiento. En este caso, para poder realizar un procedimiento posterior, en caso de no disponer de material adicional congelado adecuado para un segundo cultivo, deberá repetirse la biopsia.
- La fecha de implantación puede ajustarse 2 - 3 días antes de la fecha prevista, desde 1 día antes o hasta 3 días después de la fecha inicial confirmada. Este ajuste depende únicamente de la velocidad de crecimiento del cultivo y no puede ser influido por HTA. Esta eventualidad infrecuente requerirá reprogramar la implantación del injerto.

El cirujano que realice el procedimiento debe comprobar que la identidad del paciente se corresponde con la que aparece en la documentación del envío.

Pueden consultarse en el apartado 10.3 todas las actividades relacionadas con esta fase.

Siempre que sea posible, se recomienda grabar el procedimiento quirúrgico.

5.3.1 Procedimiento para llevar a cabo el implante de Holoclar®

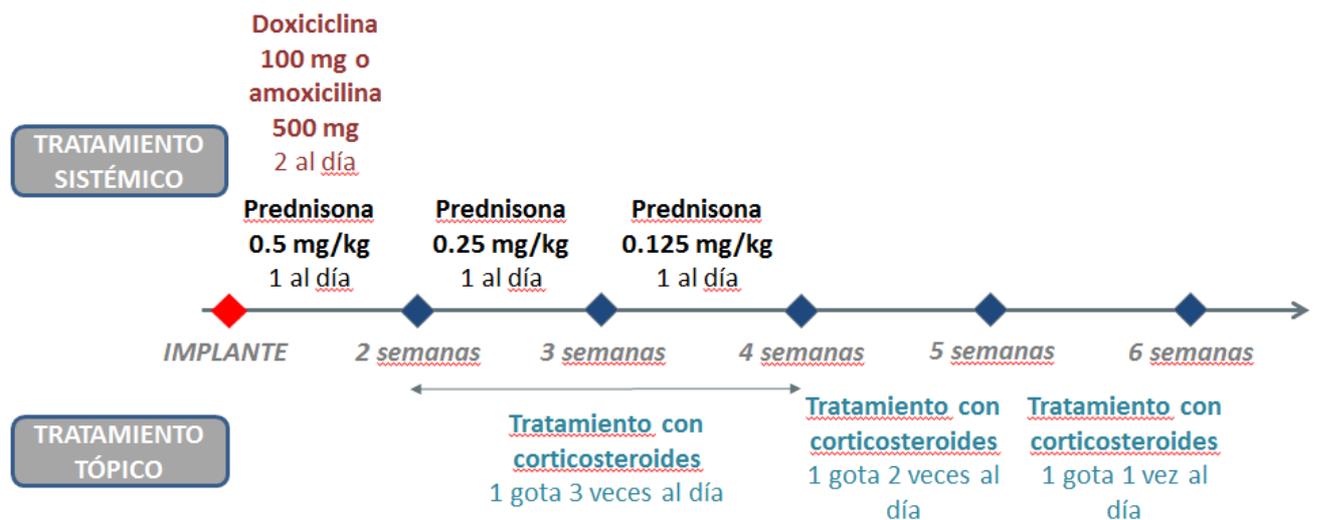
Identificador del paciente	
Fase	TAREA
I 1	<p>La elección de anestesia NO tópica depende del cirujano: considerar anestesia para/retrobulbar con bupivacaína o ropivacaína para tener un efecto más prolongado, o anestesia general.</p> <p>ADVERTENCIA: no usar lidocaína ni adrenalina.</p> <p>ADVERTENCIA: no continuar el procedimiento si el paciente sigue presentando sensibilidad en el área anestesiada.</p>
I 2	<p>Realizar una peritomía limbar unos milímetros por fuera del limbo, con coagulación adecuada. Se separa unos 0,75 mm la conjuntiva inferior del nivel inferior para crear un bolsillo en el que se pueda insertar Holoclar.</p>
I 3	<p>Realizar una panectomía: eliminar la capa fibrovascular conjuntival; buscar un nivel de disección entre el material corneal y el estroma. Evitar la queratectomía si es posible.</p>
I 4	<p>Irrigar con SSE mientras se comprueba la ausencia de una pérdida de sangre consistente que podría formar acúmulos de sangre bajo el injerto epitelial.</p>
I 5	<p>Manipular el injerto con sumo cuidado, evitar el estrés mecánico por prensado, estiramiento o curvado. Sacar cuidadosamente el injerto del recipiente primario dejando que se deslice sobre la superficie lisa de un instrumento estéril adecuado. Una forma de tener un instrumento adecuado es cortar una parte del papel adhesivo por un lado utilizado para delimitar el campo quirúrgico.</p> <p>IMPORTANTE: para evitar un daño del tejido asociado a un cambio de pH del medio debido al intercambio de gases con el entorno, el tiempo durante el que el interior del recipiente primario se deja abierto y expuesto al aire debe ser lo más corto posible. El injerto nunca debe aplicarse si han transcurrido más de 15 minutos desde la apertura del recipiente primario.</p>

Identificador del paciente	
Fase	TAREA
I 6	Si el producto se ha enrollado o plegado durante el transporte, debe desplegarse cuidadosamente con unas pinzas. Evitar poner hacia arriba el lado “rugoso” del injerto. Manipular el producto lo menos posible y solo por los bordes externos. Deslizar el producto sobre el lecho receptor con ayuda de SSE o ejerciendo cuidadosamente una ligera tracción con las pinzas sobre el borde del injerto.
I 7	Si aparecen burbujas de aire bajo el injerto no presionar el injerto para eliminarlas. En vez de ello, inclinarlo suavemente hacia un lado para dejar que salgan las burbujas. Si no es posible, aspirar el aire con una jeringa. En general, es fundamental no ejercer ninguna presión sobre la superficie superior del injerto, con el fin de favorecer la adhesión debido a que el estrés mecánico podría dañar las células madre que contiene el producto.
I 8	Recortar cualquier exceso de producto y cubrir el borde con la conjuntiva, aplicando dos o como máximo tres puntos de 8/0 de Vicryl o seda.
I 9	Si es necesario mejorar la posición, no mover el producto con pinzas, es mejor usar SSE; utilizar una jeringa entre el producto y la superficie inferior. Después, manteniendo la aguja por debajo, mover el producto suavemente moviendo la jeringa.
I 10	No aplicar antibióticos en el injerto antes de cerrar los párpados.
I 11	Cerrar los párpados con tiras de sutura adhesiva.

5.3.2 Tratamiento posoperatorio

Tras realizar el implante, se debe administrar al paciente un tratamiento adecuado consistente en antiinflamatorio tópico y sistémico, así como de antibiótico profiláctico. Se recomienda el siguiente régimen terapéutico:

- 100 mg de doxiciclina en comprimidos dos veces al día (o 500 mg de amoxicilina dos veces al día) y prednisona oral a una dosis diaria de 0,5 mg/kg (hasta una dosis máxima de 25 mg) al día a partir del día de la cirugía y durante 2 semanas. Al cabo de 2 semanas, se debe suspender la administración de antibióticos sistémicos y disminuir progresivamente la dosis diaria de prednisona hasta 0,25 mg/kg (máximo 12,5 mg) al día durante una semana, hasta 0,125 mg/kg (máximo 5,0 mg) al día durante la semana siguiente y después suspender.
- Dos semanas después de la cirugía, iniciar el tratamiento con corticosteroides tópicos (colirio de dexametasona al 0,1 %, sin conservantes, no se deben utilizar colirios que contengan cloruro de benzalconio): 1 gota tres veces al día durante 2 semanas, reducir después a 1 gota dos veces al día durante 1 semana y 1 gota una vez al día durante una semana más. El corticosteroide tópico puede mantenerse en caso de inflamación ocular persistente.



Se debe evitar utilizar colirios que contengan cloruro de benzalconio y/u otros conservantes. El cloruro de benzalconio (así como otros componentes de amonio cuaternario) es citotóxico y los colirios que contienen este conservante pueden afectar el epitelio corneal nuevamente regenerado. Se deben evitar otros agentes citotóxicos.

5.4 Fase IV: visitas de seguimiento recomendadas

Pueden consultarse en el apartado 10.3 todas las actividades relacionadas con esta fase.

Las visitas de seguimiento deben realizarse a criterio médico. Si el paciente participa en el Registro, comunique los datos recogidos en el Cuaderno de recogida de datos según el protocolo.

5.4.1 Seguimiento a los 3 días

- Exploración física general
- Registro y notificación de acontecimientos adversos
- Registro de la medicación concomitante
- Retirada de las tiras de sutura adhesiva para abrir los párpados
- Uso de lubricantes en dosis única que contienen ácido hialurónico al 0,15 % o metilcelulosa, si es necesario
- Mantener el ojo vendado durante 10 - 15 días después del injerto

5.4.2 Seguimiento a los 14 días

- Exploración física general
- Registro y notificación de acontecimientos adversos
- Registro de la medicación concomitante
- Retirada de suturas conjuntivales
- Inicio de tratamiento profiláctico con esteroides tópicos
- Suspensión del tratamiento antibiótico
- Disminución progresiva de los esteroides sistémicos

5.4.3 Seguimiento a los 45 días

- Exploración física general
- Registro y notificación de acontecimientos adversos (con especial atención a la posible aparición de blefaritis y glaucoma)
- Registro de la medicación concomitante
- Evaluación de síntomas (dolor, fotofobia y quemazón), inflamación local e infección
- Determinación de la integridad del epitelio corneal

5.4.4 Seguimiento a los 6 y 12 meses

- Exploración física general

- Registro y notificación de acontecimientos adversos (con especial atención en la posible aparición de blefaritis y glaucoma)
- Registro de la medicación concomitante
- Evaluación de síntomas (dolor, fotofobia y quemazón), inflamación local e infección
- Determinación de la integridad del epitelio corneal
- Registro de neovascularización superficial y evaluación de opacidad corneal
- Evaluación de la agudeza visual mejor corregida

También se pueden realizar pruebas y evaluaciones específicas, como citología de impresión en caso de cuadro clínico sospechoso.

A partir de este momento, se recomienda realizar **seguimientos anuales**. Dichos seguimientos se realizarán a criterio del médico y pueden incluir lo siguiente:

- Exploración física general
- Registro y notificación de acontecimientos adversos (con consideración especial a la blefaritis y glaucoma)
- Registro de la medicación concomitante
- Evaluación de síntomas (dolor, fotofobia y quemazón), inflamación local e infección
- Determinación de la integridad del epitelio corneal
- Registro de neovascularización superficial y evaluación de opacidad corneal
- Evaluación de la agudeza visual mejor corregida

5.5 Implante secundario

En el seguimiento que se realiza a los 12 meses se puede evaluar la idoneidad de un segundo implante de Holoclar[®] en función del grado de neovascularización corneal superficial y de la integridad epitelial.. En los pacientes elegibles se puede trasplantar Holoclar[®] obtenido de la segunda alícuota congelada, si está disponible a partir de la biopsia inicial y es viable según la estabilidad del material congelado.

6 Reacciones adversas más frecuentes

La reacción que se prevé se produzca con mayor frecuencia en relación con el procedimiento quirúrgico es la hemorragia conjuntival (5 %), que aparece en la mayoría de casos durante el primer día después de la cirugía. Tiende a ser de intensidad leve y desaparece sin tratamiento en unos días. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes) incluyen trastornos oculares: blefaritis (10,5 %), defecto epitelial corneal (3,5 %) y glaucoma (3,5 %), este último debido probablemente al tratamiento con corticosteroides administrado después de la implantación del injerto. Tanto la blefaritis como el glaucoma son considerados acontecimientos adversos de especial interés por lo que deberán monitorizarse cuidadosamente con objeto de aclarar su naturaleza y relación causal con el tratamiento.

Las reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ pacientes) incluyen: adhesión de la conjuntiva, hiperemia conjuntival, edema corneal, perforación corneal, irritación ocular, fotofobia, metaplasia, infección corneal, síncope vasovagal, hemorragia subcutánea y rotura de sutura.

Las reacciones adversas más graves son perforación corneal y queratitis ulcerosa (que se pueden producir en los 3 meses siguientes a la implantación del producto y que están relacionadas con la inestabilidad del epitelio corneal), así como síncope vasovagal que se produce durante el primer día después de la cirugía debido al dolor ocular.

Se debe evitar utilizar colirios que contengan cloruro de benzalconio y/u otros conservantes. El cloruro de benzalconio (así como otros componentes de amonio cuaternario) es citotóxico y los colirios que contienen este conservante pueden afectar el epitelio corneal nuevamente regenerado. Se deben evitar otros agentes citotóxicos.

Para una información más detallada sobre las reacciones adversas puede consultar la sección 4.8 de la ficha técnica.

7 Notificación de sospecha de reacciones adversas

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional con el objetivo de agilizar la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a su uso.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamento tras su autorización. Ello permite una monitorización continuada de su relación beneficio/riesgo. Las sospechas de reacciones adversas pueden notificarse al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_OrgCompFarVig.pdf o a través del formulario electrónico disponible en: <https://www.notificaram.es>.

8 Principales aspectos en relación con la monitorización del uso y los riesgos de Holoclar®

Lo más importantes a la hora de controlar los riesgos asociados a Holoclar® es seguir los procedimientos recomendados en este Manual y respetar fielmente la ficha técnica del producto..

Los datos respecto al uso de Holoclar® en poblaciones especiales son limitados. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en niños menores de 18 años de edad, en pacientes de edad avanzada y en trasplantados.

A lo largo de la experiencia poscomercialización de Holoclar® y con el objetivo de incrementar el conocimiento sobre el producto, Chiesi recopilará datos para incluirlos en un registro de pacientes que llevará a cabo (Registro HoloSight). Es recomendable que usted comente con sus propios pacientes la información relativa a dicho registro (así como la concerniente a otros estudios en curso o previstos, si procede) (para más información sobre el Registro HoloSight, contactar con Servicio de Información Científica de Chiesi España (chiesi.es@chiesi.com)). De ese modo se contribuye a fomentar el conocimiento científico sobre el uso de Holoclar® en la práctica clínica habitual a través de una monitorización no intervencionista de su uso y seguridad.

9 Información adicional para profesionales sanitarios

Puede disponer del manual en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

Puede obtener información adicional respecto al uso de Holoclar® poniéndose en contacto con Chiesi (chiesi.es@chiesi.com).

Dirección de contacto:

Servicio de Atención al Cliente de Chiesi: holoclar@chiesi.com

Teléfono: 93 494 80 00

10 Flujo operativo del tratamiento con Holoclar®

En los párrafos siguientes se describen las actividades realizadas durante cada fase. Tal y como ya se ha mencionado con anterioridad, Chiesi gestiona la organización del flujo y el transporte de la biopsia y de Holoclar®.

El objetivo de las siguientes páginas es que se impriman para cada paciente y que se usen como lista de comprobación.

Fase	ACTIVIDAD
1	Selección y formación de pacientes
2	Biopsia
3	Implantación del injerto epitelial
4	Visitas de seguimiento recomendadas

10.1 Fase I: selección de pacientes y programación de la biopsia

Identificador del paciente			
Momento	Fase	TAREA	FINALIZADA
Más de 45 días antes de la biopsia	1.1	1) Evaluar el estado clínico del paciente potencial. <ul style="list-style-type: none"> a. Evaluación deficiencia limbar: <ul style="list-style-type: none"> - Neovascularización corneal superficial - Afectación corneal central - Deterioro agudeza visual b. Evaluación enfermedades concomitantes: <ul style="list-style-type: none"> - Cicatrices conjuntivales con acortamiento del fórnix - Sequedad ocular intensa, p. ej., prueba de Schirmer tipo I < 5 mm/5 min - Sequedad - Anestesia corneal o conjuntival o hipoestesia grave - Inflamación ocular activa - Posición anómala palpebral concomitante - Pterigion 2) Obtener el consentimiento informado para el procesamiento de datos personales y la conservación del material biológico.	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

10.2 Fase II: biopsia

Identificador del paciente:				
Momento	Fase	CH	CHIESI / HTA	FINALIZADA
Al menos 45 días antes de la biopsia	2.1	1) Contactar con el Servicio de Atención al cliente de Chiesi principalmente por correo electrónico (holoclar@chiesi.com) y en caso de emergencias por teléfono (+39 345 8524339) para acordar las posibles fechas de realización de la biopsia. 2) Enviar: <ul style="list-style-type: none"> - El consentimiento informado para el procesamiento de datos personales y la conservación del material biológico - El formulario de solicitud de biopsia (Anexo 1) 	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

Identificador del paciente:				
Momento	Fase	CH	CHIESI / HTA	FINALIZADA
De 30 a 20 días antes de la biopsia	2.2	Realizar exámenes serológicos y cumplimentar el Formulario de evaluación de enfermedades infecciosas (<i>Anexo 5</i>) Estas pruebas deben realizarse no antes de los 30 días previos a la fecha programada de la biopsia.	-	<input type="checkbox"/> Fecha: <hr/>
Aproximadamente 15 días antes de la biopsia	2.3	Enviar: Formulario de evaluación de enfermedades infecciosas (<i>Anexo 5</i>), con copia adjunta de los resultados serológicos.	-	<input type="checkbox"/> Fecha: <hr/>
De 15 a 7 días antes de la biopsia	2.4	-	Evaluación interna y confirmación de la ejecución del proceso después de la verificación de: <ul style="list-style-type: none"> • Documentación • Recursos disponibles • Formación y cualificación del (de los) cirujano(s) (obligatorio) En caso de que la identidad o los datos del perfil de enfermedades infecciosas estén incompletos, se suspenderá el procedimiento y se solicitará confirmación.	<input type="checkbox"/> Fecha: <hr/>
De 15 a 7 días antes de la biopsia	2.5	-	Confirmación de la fecha de la biopsia y la fecha límite para una posible cancelación, mediante el Formulario de confirmación de biopsia (<i>Anexo 2</i>), con detalles del método de envío.	<input type="checkbox"/> Fecha: <hr/>

Identificador del paciente:				
Momento	Fase	CH	CHIESI / HTA	FINALIZADA
De 3 a 0 días antes de la biopsia	2.6	-	Entrega del tubo de recogida con el medio de transporte y la documentación, las instrucciones y los materiales relacionados para el envío posterior de la biopsia a HTA. Se añadirá al envío un tubo de recogida adicional para casos de emergencia.	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
	2.7	Conservación del tubo de recogida y de los materiales de transporte según las instrucciones.	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
Día de la biopsia	2.8	Realizar el procedimiento de biopsia del limbo (Apartado 5.2.5).	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
	2.9	Entrega inmediata de la biopsia a HTA (la biopsia debe procesarse en HTA en un plazo de 24 horas).	-	
Día de la biopsia	2.10	Repetición de la obtención de muestras para la evaluación de enfermedades infecciosas el día de la biopsia, según el <i>Anexo 5</i> .	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

Identificador del paciente:				
Momento	Fase	CH	CHIESI / HTA	FINALIZADA
De 0 a +1 día después de la biopsia	2.11	-	Recepción de la biopsia	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
A partir del día de la biopsia y después	2.12	Tratamiento de seguimiento según se ha indicado en el Apartado 5.2.6.	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
	2.13	Actualización de cualquier problema de salud del paciente que pueda repercutir en el cultivo secundario.	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
20 días después de la biopsia	2.14	-	Aprobación/rechazo del lote de crioviales del ICB (banco de células intermedias, por sus siglas en inglés) que debe utilizarse para el cultivo secundario.	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

10.3 Fase III: Implantación del injerto epitelial

Identificador del paciente:				
Momento	Fase	CH	CHIESI / HTA	FINALIZADA

Identificador del paciente:				
Momento	Fase	CH	CHIESI / HTA	FINALIZADA
En los 30 días previos al implante	3.1	Acordar con Chiesi la posible fecha de la implantación.	Fijar la fecha de la implantación. Verificar la formación y cualificación del(de los) cirujano(s).	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
Al menos 22 días antes del implante (15 días antes de descongelar)	3.2	Enviar: Formulario de evaluación de enfermedades infecciosas (<i>Anexo 5</i>) de las muestras obtenidas el día de la biopsia, con copia adjunta de los resultados serológicos. Esta documentación debe enviarse a HTA al menos 22 días antes de la fecha programada del implante.	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
30 días previos al implante	3.3	Enviar: Formulario de solicitud de implante (<i>Anexo 3</i>), con la fecha programada para realizar el implante.		<input type="checkbox"/> Fecha: _____
De 22 a 14 días antes del implante (de 15 a 7 días antes de descongelar)	3.4	-	Confirmación de la fecha de la implantación y la fecha límite para una posible cancelación, mediante el Formulario de confirmación de implante (<i>Anexo 4</i>).	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
7 días antes del implante (día de la descongelación)	3.5	-	Descongelación e inicio del cultivo secundario de las células.	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

Identificador del paciente:				
Momento	Fase	CH	CHIESI / HTA	FINALIZADA
De 3 a 2 días antes del implante	3.6	-	<p>Evaluación del día de confluencia del injerto para su preparación.</p> <p>Informar al CH si es necesario cambiar la fecha (hasta 1 día antes, hasta 3 días después) con respecto a lo previsto y confirmado por adelantado.</p>	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
1 día antes del implante	3.7	-	<p>Colocación del injerto por parte de una persona cualificada.</p> <p>Informar al CH si no es posible colocar el injerto.</p>	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
1 día antes/el día del implante	3.8	-	Envío de Holoclar®.	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
Día del implante	3.9	Recepción de Holoclar® y realización del procedimiento de implante (Apartado 5.3.1).	-	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

10.4 Fase IV: Visitas de seguimiento recomendadas

Identificador del paciente:			
Momento	Fase	TAREA	FINALIZADA
3 días después de la implantación	4.1	Visita de seguimiento para evaluar el estado del paciente (consultar Apartado 5.4.1 para obtener más información).	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
14 días después de la implantación	4.2	Visita de seguimiento para evaluar el estado del paciente (consultar Apartado 5.4.2 para obtener más información).	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
45 días después de la implantación	4.3	Visita de seguimiento (consultar el Apartado 5.4.3 para obtener más información).	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
6 meses después de la implantación	4.4	Visita de seguimiento (consultar el Apartado 5.4.4).	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

Identificador del paciente:			
Momento	Fase	TAREA	FINALIZADA
12 meses después de la implantación	4.5	Visita de seguimiento (consultar el Apartado 5.4.4).	<input type="checkbox"/> Fecha: _____
Seguimientos anuales	4.6	Según criterio del médico.	<input type="checkbox"/> Fecha: _____

11 Listado de anexos

Anexo 1: Formulario de solicitud de biopsia

Anexo 2: Formulario de confirmación de biopsia

Anexo 3: Formulario de solicitud de implante

Anexo 4: Formulario de confirmación de implante

Anexo 5: Formulario de evaluación de enfermedades infecciosas

Anexo 1 (Attachment 1)

- FORMULARIO DE SOLICITUD DE BIOPSIA – (BIOPSY REQUEST FORM) <i>CENTRO HOSPITALARIO A CHIESI (HC TO CHIESI)</i>					
Centro hospitalario (Hospital Centre)					
Servicio – Consultorio (Department - Surgery)					
Calle (Street)				Ciudad (City)	
Código postal (Postal Code)		Provincia (Province)		País (Country)	

Nombre y apellidos del cirujano principal (First and Last name of the Lead Surgeon)			
Teléfono (Telephone)		Correo electrónico (E-mail)	
Nombre y apellidos del paciente (First and Last name of the Patient)		Fecha de nacimiento (Date of Birth)	
Solicitud para realizar (Request to perform):	<input type="checkbox"/> BIOPSIA DEL LIMBO ESCLEROCORNEAL (LIMBAL BIOPSY)	Fecha/hora propuesta (Date/Time proposed)	
Declaración de consentimiento informado para el tratamiento de datos personales y el almacenaje de material biológico (Informed Consent Form for processing of personal data and storage of biological material)	<input type="checkbox"/> DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO CONFIRMADA (INFORMED CONSENT FORM CONFIRMED)		
<i>Con este formulario de solicitud, el abajo firmante declara que todos los miembros del personal médico han recibido, leído y entendido el Material formativo y han realizado la formación asociada. (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>			
Firma y fecha (Signature and Date)			

Anexo 2 (Attachment 2)

<p>- FORMULARIO DE CONFIRMACIÓN DE BIOPSIA – (CONFIRMATION OF BIOPSY FORM) CHIESI AL CENTRO HOSPITALARIO (CHIESI TO HC)</p> <p><i>Advertencia: el siguiente documento es muy importante y debe ser entregado al cirujano que se indica más abajo. (Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below.)</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Contiene datos de carácter privado. (Contains private data).</i></p>			

Centro hospitalario (Hospital Centre)			
Servicio – Consultorio (Department - Surgery)			
Nombre y apellidos del cirujano principal (First and Last name of the Lead Surgeon)			
Teléfono (Telephone)		Correo electrónico (E-mail)	
Nombre y apellidos del paciente (First and Last name of the Patient)		Fecha de nacimiento (Date of Birth)	
Confirmación de (Confirmation of):	<input type="checkbox"/> BIOPSIA DEL LIMBO ESCLEROCORNEAL EL (FECHA) _____ A LAS _____ (LIMBAL BIOPSY) (ON [DATE] _____ AT _____)		
Fecha de entrega del tubo de recogida de biopsias al centro hospitalario (Delivery date of the biopsy collection tube to the Hospital Centre)		Hora (Time)	
Fecha de recogida de la biopsia en el centro hospitalario (Pick-up date of the Biopsy from the Hospital Centre)		Hora (Time)	

Empresa de transporte (Courier)		Número de teléfono de la persona de contacto (Telephone number of the contact person)	
Lote BPF (GMP Batch)		Fecha límite de cancelación (Last date for cancellation)	
Atención al cliente de Chiesi: Nombre y apellidos (Chiesi Customer Service: First and Last name)		Firma y fecha (Signature and Date)	

Anexo 3 (Attachment 3)

- FORMULARIO DE SOLICITUD DE IMPLANTE – (IMPLANTATION REQUEST FORM) <i>CENTRO HOSPITALARIO A CHIESI (HC TO CHIESI)</i>					
Centro hospitalario (Hospital Centre)					
Servicio – Consultorio (Department - Surgery)					
Calle (Street)				Ciudad (City)	
Código postal (Postal Code)		Provincia (Province)		País (Country)	
Nombre y apellidos del cirujano principal (First and Last name of the Lead Surgeon)					
Teléfono (Telephone)				Correo electrónico (E-mail)	

Nombre y apellidos del paciente (First and Last name of the Patient)		Fecha de nacimiento (Date of Birth)	
Solicitud para realizar (Request to perform):	<input type="checkbox"/> IMPLANTE HOLOCLAR® (HOLOCLAR® IMPLANT)	Fecha/hora propuesta (Date/Time proposed)	
<p><i>Con este formulario de solicitud, el abajo firmante declara que todos los miembros del personal médico han recibido, leído y entendido el Material formativo y han realizado la formación asociada. (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></p>			
Firma y fecha (Signature and Date)			

Anexo 4 (Attachment 4)

<p>- FORMULARIO DE CONFIRMACIÓN DE IMPLANTE – (CONFIRMATION OF THE IMPLANTATION FORM) <i>CHIESI AL CENTRO HOSPITALARIO (CHIESI TO HC)</i></p> <p><i>Advertencia: el siguiente documento es muy importante y debe ser entregado al cirujano que se indica más abajo.</i> <i>(Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below.)</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Contiene datos de carácter privado.</i> <i>(Contains private data).</i></p>			
Centro hospitalario (Hospital Centre)			

Servicio – Consultorio (Department - Surgery)			
Nombre y apellidos del cirujano principal (First and Last name of the Lead Surgeon)			
Teléfono (Telephone)		Correo electrónico (E-mail)	
Nombre y apellidos del paciente (First and Last name of the Patient)		Fecha de nacimiento (Date of Birth)	
Confirmación de (Confirmation of):	<input type="checkbox"/> IMPLANTE HOLOCLAR® EL (FECHA) _____ A LAS _____ (HOLOCLAR® IMPLANT ON [DATE] _____ AT _____)		
Fecha de entrega de Holoclar® al centro hospitalario (Delivery date of Holoclar® to the Hospital Centre)		Hora (Time)	
Empresa de transporte (Courier)		Número de teléfono de la persona de contacto (Telephone number of the contact person)	
Lote BPF (GMP Batch)		Fecha límite de cancelación (Last date for cancellation)	

Atención al cliente de Chiesi: Nombre y apellidos (Chiesi Customer Service: First and Last name)		Firma y fecha (Signature and Date)	
---	--	---------------------------------------	--

Anexo 5: Formulario de cribado de enfermedades infecciosas (Attachment 5: Infectious Disease Screen Form)

- FORMULARIO DE CRIBADO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS –

(INFECTIOUS DISEASE SCREEN FORM)

CENTRO HOSPITALARIO A CHIESI (HC TO CHIESI)

ADVERTENCIA: ESTE FORMULARIO CONTIENE DATOS CONFIDENCIALES

(CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA)

DATOS GENERALES (GENERAL DATA):

Nombre y apellidos del paciente (Patient's Name and Surname)	
Fecha de nacimiento (Date of Birth)	
Fecha de caducidad de las pruebas (un mes tras las mismas) (Date tests expire [one month after test])	
Fase (Phase)	<input type="checkbox"/> Pruebas realizadas durante la fase de selección de pacientes (Tests performed during Patient Selection phase) <input type="checkbox"/> Pruebas realizadas el día de obtención de la biopsia (Tests performed on the day of the Biopsy)

PERFIL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

(INFECTIOUS DISEASE PROFILE)

Prueba (Test)	Estado (Status/Completeness)	Marcador (Marker)	Valor (Value)	Fecha del análisis (Date of the exam)
VHA (HAV)	<input type="checkbox"/> Presente y completado (Present and complete)	Ag (Ag)		
		IgG (IgG)		
		IgM (IgM)		
VHB (HBV)	<input type="checkbox"/> Presente y completado (Present and complete)	AgHBs (HBsAg)		
		AcHBs (HBsAb)		
		AcHBc (HBcAb)		
VHC (HCV)	<input type="checkbox"/> Presente y completado (Present and complete)	Ag (Ag)		
		Ac (Ab)		

VIH (HIV)	<input type="checkbox"/> Presente y completado (Present and complete)	Ag (Ag)		
		Ac (Ab)		
Sífilis (<i>Trep. pallidum</i>) (Syphilis [<i>Trep. pallidum</i>])	<input type="checkbox"/> Presente y completado (Present and complete)	VDRL / TPHA / análisis inmunoenzimático (VDRL / TPHA / Immunoenzymatic Assay)		
HTLV-1 (HTLV-1)	<input type="checkbox"/> Exento según la Directiva Europea 2006/17/CE (Exempted based on EU Directive 2006/17/EC) <input type="checkbox"/> Presente y completado (Present and complete)	Ag (Ag)		
		Ac (Ab)		
WNV (WNV)	<input type="checkbox"/> Exento según la Directiva Europea 2006/17/CE (Exempted based on EU Directive 2006/17/EC) <input type="checkbox"/> Presente y completado (Present and Complete)	Ac (Ab)		

El abajo firmante declara que el paciente puede / no puede contagiar las siguientes enfermedades a otras personas a través de la biopsia del limbo esclerocorneal:

(The undersigned declares that the patient is / is not infectious to others through his limbal biopsy for the diffusion of the following diseases:)

- | | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| Hepatitis A (Hepatitis A) | <input type="checkbox"/> SÍ (YES) | <input type="checkbox"/> NO (NO) |
| Hepatitis B (Hepatitis B) | <input type="checkbox"/> SÍ (YES) | <input type="checkbox"/> NO (NO) |
| Hepatitis C (Hepatitis C) | <input type="checkbox"/> SÍ (YES) | <input type="checkbox"/> NO (NO) |
| Sífilis (<i>Trep. pallidum</i>) (Syphilis [<i>Trep. pallidum</i>]) | <input type="checkbox"/> SÍ (YES) | <input type="checkbox"/> NO (NO) |
| Enfermedad asociada al VIH (HIV Associated Disease) | <input type="checkbox"/> SÍ (YES) | <input type="checkbox"/> NO (NO) |
| Enfermedad asociada al HTLV-1 (HTLV-1 Associated Disease) | <input type="checkbox"/> SÍ (YES) | <input type="checkbox"/> NO (NO) |
| Enfermedad asociada al WNV (WNV Associated Disease) | <input type="checkbox"/> SÍ (YES) | <input type="checkbox"/> NO (NO) |

Nombre y apellidos del médico encargado de realizar la determinación del perfil de enfermedades infecciosas:

(Name and Surname of the Doctor in charge for the determination of the infectious disease profile:)

.....

Fecha (Date): Firma (Signature):

