

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Holoclar 79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup> kudosvastine, elävä

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

### **2.1 Yleiskuvaus**

*Ex vivo*-kasvatettuja autologisia ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja, joista osa on kantasoluja.

### **2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät**

Holoclar on läpinäkyvä pyöreä 300 000–1 200 000 elinkykyistä, autologista ihmisen sarveiskalvon epiteelisolua (79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup>) sisältävä liuska. Soluista on keskimäärin 3,5 % (0,4–16 %) limbuksen kantasoluja ja kantasoluperäisiä väliaikaisesti jakautuvia sekä lopullisesti erikoistuneita soluja. Solut ovat kiinnittyneenä kuljetuselatusaineessa säilytettyyn fibriinikerrokseen, jonka läpimitta on 2,2 cm.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kudosvastine, elävä.

Läpinäkyvä, pyöreä liuska.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Silmän fyysisestä tai kemiallisesta palovammasta aiheutuneen toisen tai kummankin silmän limbuksen keskivaikean tai vaikean kantasolupuutoksen (jollaiseksi määritellään sarveiskalvon pinnallinen uudissuonimuodostus vähintään kahdessa sarveiskalvon neljänneksessä, mukaan lukien sarveiskalvon keskiosassa, ja vaikea-asteisesti heikentynyt näkökyky) hoito aikuispotilaille. Kudosnäytettä varten tarvitaan vähintään 1–2 mm<sup>2</sup> kokoinen vahingoittumaton limbuksen alue.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Holoclaria saa antaa vain sairaaloissa silmäkirurgiaan perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### Annostus

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.

Siirrettävien solujen määrä riippuu sarveiskalvon pinta-alasta (pinta-ala neliösenttimetreinä). Jokainen Holoclar-liuska sisältää yksilöllisen hoitoannoksen, jossa on riittävästi soluja peittämään sarveiskalvo kokonaan. Holoclarin suositeltu annos on 79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup>, mikä vastaa 1 cm<sup>2</sup> valmistetta/cm<sup>2</sup> vaurioaluetta. Jokainen Holoclar-liuska on tarkoitettu yhtä hoitoa varten. Hoito voidaan uusia lääkärin harkinnan mukaan.

Implantoinnin jälkeen pitää antaa asianmukainen antibiootti- ja tulehdusta ehkäisevä hoito lääkärin ohjeen mukaan (ks. kohta 4.4).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Holoclarin käytöstä iäkkäiden potilaiden hoitoon on vain vähän tietoa. Suosituksia annostuksesta ei voida antaa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Holoclarin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja saatavilla.

#### *Pediatriset potilaat*

Holoclar-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Implantointiin.

Holoclarin käyttöön liittyvien toimenpiteiden tarkat tekniset ohjeet annetaan koulutusmateriaalissa.

#### *Kudosnäyte*

Holoclarin valmistamista varten tarvitaan kudosnäyte, jossa otetaan 1–2 mm<sup>2</sup> vahingoittumatonta limbusta. Kudosnäyte otetaan pintapuudutuksessa. Silmän pinta huuhdellaan steriilillä, balansoidulla silmien huuhteluun tarkoitettulla suolaliuoksella, minkä jälkeen sidekalvo irrotetaan limbuksesta niin, että sarveiskalvosta otettavan näytteen kohta paljastuu. Kudosnäyte otetaan 2 x 2 mm:n viillolla. Kudosnäyte pannaan steriiliin koeputkeen, jossa on kuljetuselatusainetta. Valmistajan on saatava kudosnäyte 24 tunnin kuluessa näytteen otosta.

### Hoito kudosnäytteen ottamisen jälkeen

Kudosnäytteen ottamisen jälkeen on annettava asianmukainen profylaktinen antibioottihoito.

Joissakin tapauksissa voi olla mahdollista, että potilaalta saadut limbuksen kantasolut eivät lisäänty tai valmiste ei täytä sen käytölle asetettuja kriteerejä kudosnäytteen huonon laadun, potilaan ominaisuuksien tai valmistuksen epäonnistumisen vuoksi. Siksi on mahdollista, että Holoclaria ei voida toimittaa. Leikkaavalle lääkärille ilmoitetaan tästä niin pian kuin mahdollista, jolloin hänen pitää valita potilaalle vaihtoehtoinen hoito.

#### *Implantointi*

Holoclar on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan autologisten limbuksen kantasolujen uusiutumiseen hyväksytyyn käyttöaiheeseen mukaisesti. Se on implantoitava aseptisesti: limbus irrotetaan sidekalvon reunasta, sidekalvoa irrotetaan ja sarveiskalvon fibrovaskulaarikudos poistetaan niin, että muodostuu alusta siirteelle. Seuraavaksi siirrännäinen sovitetaan irrotetun sidekalvon alle. Siirteen ylimääräinen osa leikataan pois ja reuna peitetään sidekalvolla ja kiinnitetään 2–3 Vicryl- tai silkkiompeleella (8/0) niin, että vamma peittyy ja implantaatti pysyy varmasti paikallaan. Silmäluomet pidetään Steri-Strip-haavansulkuteipin avulla suljettuna siirrännäisen päällä.

Holoclar implantoidaan tavallisesti paikallisessa retrobulbaarisessa tai parabolbaarisessa puudutuksessa. Muita puudutustapoja voidaan käyttää leikkaavan lääkärin harkinnan mukaan.

### Leikkauksen jälkeinen hoito

Implantoinnin jälkeen on annettava asianmukainen paikallinen ja systeeminen tulehdusta ehkäisevä hoito sekä profylaktinen antibioottihoito.

Seuraavaa hoitoa suositellaan: 100 mg:n doksisykliinitabletti kahdesti päivässä (tai 500 mg amoksisilliinia kahdesti päivässä) ja prednisonia suun kautta 0,5 mg/kg (enintään 25 mg) päivässä leikkauspäivästä lähtien 2 viikon ajan. Systeeminen antibioottihoito pitää lopettaa kahden viikon jälkeen ja prednisonin päivittäinen annos tulisi pienentää 0,25 mg:aan/kg (enintään 12,5 mg) päivässä viikon ajaksi, ja tämän jälkeen annokseen 0,125 mg/kg (enintään 5,0 mg) päivässä seuraavan viikon ajaksi ja sitten lopettaa hoito.

Kaksi viikkoa toimenpiteen jälkeen pitää aloittaa paikallinen kortikosteroidihoito säilytysaineettomilla 0,1 % deksametasonisilmätipoilla, 1 tippa kolme kertaa päivässä 2 viikon ajan, minkä jälkeen annos pienennetään 1 tippaan kahdesti päivässä viikon ajaksi ja seuraavan viikon ajaksi 1 tippaan kerran päivässä. Jos silmätulehdus pitkittyy, paikallista kortikosteroidihoitoa voidaan jatkaa.

Tilannetta seurataan implantoinnin jälkeen asianmukaisen seurantaohjelman mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Holoclarin valmistamisesta ja käsittelystä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyks kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai naudan seerumille ja hiiren 3T3-J2-soluille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Edistyneiden solupohjaisten lääkehoitojen jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyuden takaamiseksi tuotenimi, eränumero ja hoidetun potilaan nimi tulee säilyttää 30 vuoden ajan.

#### Yleistä

Holoclar on autologinen valmiste eikä sitä saa missään olosuhteissa antaa kenellekään muulle kuin potilaille, jonka kudospäyteestä valmiste on tehty.

Holoclar sisältää tappavasti säteilytettyjä hiiren 3T3-fibroblastisoluja ja voi sisältää jäämiä naudan sikiön seerumista. Jos potilaan tiedetään olevan herkistynyt hiirelle tai naudan sikiön seerumille, hoitoa ei saa antaa (ks. kohta 4.3).

Holoclar voi sisältää mahdollisesti infektioitunutta biologista materiaalia. Riski arvioidaan kuitenkin pieneksi ja sitä seurataan valmistuksen aikana.

#### Käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdollisia komplisoivia tekijöitä ovat silmäluomien samanaikaiset virheasennot, sidekalvon arpeutumisesta johtuva sidekalvon pohjukan lyheneminen, sarveiskalvon ja/tai sidekalvon tunnottomuus tai vaikea-asteinen tunnon heikkeneminen, siipikalvo ja vaikea silmien kuivuus. Silmien samanaikaiset ongelmat pitäisi, jos mahdollista, korjata ennen Holoclarin implantoitua.

Jos potilaalla on akuutti silmätulehdus tai -infektio, toimenpidettä pitää siirtää, kunnes potilas on dokumentoidusti parantunut, koska tulehdus voi vaarantaa hoidon onnistumisen.

Holoclar-siirännäisen samanaikaista käyttöä bentsalkoniumkloridia ja/tai muita säilytysaineita sisältävien silmätippojen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Holoclar-siirännäisen implantoinnin yhteydessä käytetään antibiootteja ja kortikosteroideja (ks. kohta 4.2). Lääkäriin tulee lukea asianmukaiset turvallisuustiedot näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoista.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Bentsalkoniumkloridia ja/tai muita säilytysaineita sisältäviä silmätippoja on vältettävä. Bentsalkoniumkloridi (kuten muutkin kvaternaariset ammoniumyhdisteet) on sytotoksinen, joten tätä säilytysainetta sisältävät silmätipat voivat vahingoittaa juuri muodostunutta sarveiskalvon epiteeliä. Muita sytotoksisia aineita täytyy välttää.

Holoclarin ja kudoksen näytteen ottamisen tai toimenpiteen jälkeiseen hoitoon kohdassa 4.2 ehdotettujen lääkkeiden välillä ei ole ilmoitettu yhteisvaikutuksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Holoclarin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeita ei ole tehty lisääntymistoksisuuden tutkimiseksi (ks. kohta 5.3).

Koska toimenpiteen jälkeen tarvitaan lääkehoitoa, Holoclarin käyttöä suositellaan varotoimenpiteenä välttämään raskauden aikana.

##### Imetys

Holoclaria ei varotoimenpiteenä suositella implantoitavaksi imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Holoclarin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Holoclarilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn implantointiin liittyvien kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Ajamista ja koneiden käyttöä pitää Holoclar-hoidon jälkeen siksi rajoittaa, ja potilaan pitää noudattaa hoitavan lääkärin antamia ohjeita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimmat haittavaikutukset ovat sarveiskalvon epiteelin heikkouteen liittyvät sarveiskalvon perforaatio ja haavainen sarveiskalvotulehdus, joita voi esiintyä 3 kuukauden aikana Holoclarin implantoinnin jälkeen, sekä silmäkivusta johtuva vasovagaalinen pyörtyminen ensimmäisenä toimenpiteen jälkeisenä päivänä. Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuvat silmiin. Yleisin kirurgiseen toimenpiteeseen liittyvä haittavaikutus oli sidekalvon verenvuoto (5 %), jota esiintyy lähinnä ensimmäisenä kirurgisen toimenpiteen jälkeisenä päivänä, ja se on tavallisesti lievää ja loppuu muutamassa päivässä ilman hoitoa.

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Holoclar-siirännäisen saaneilla potilailla. Haittavaikutusten yleisyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kaikissa esiintymistiheysasteissa haittavaikutukset on lueteltu niin, että vakavin mainitaan ensimmäisenä ja vähiten vakava viimeisenä.

<b>MedDRA Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Infektiot	Sarveiskalvon infektio	Melko harvinainen
Hermosto	Vasovagaalinen pyörtyminen	Melko harvinainen
Silmät	Luomitulehdus	Hyvin yleinen

	Sidekalvon verenvuoto, silmän verenvuoto, sarveiskalvon epiteelin vaurio, silmän kipu, glaukooma / kohonnut silmänpaine, haavainen sarveiskalvotulehdus	Yleinen
	Sidekalvon kiinnike, sidekalvon hyperemia, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon perforaatio, silmän ärsytys, valonarkuus	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihonalainen verenvuoto	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Implantaatin metaplasia	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Ompeleiden repeäminen	Melko harvinainen

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Luomitulehdus (10,5 %) ja sarveiskalvon epiteelin vaurio (3,5 %) olivat yleisimmät kirurgiseen toimenpiteeseen liittymättömät haittavaikutukset. Glaukooma (3,5 %) oli yleisin kortikosteroidihoitoon liittyvä haittavaikutus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Glaukoomailmoitukset sisälsivät silmänpaineeseen liittyviä haittavaikutuksia.

#### Pediatriset potilaat

Holoclarin turvallisuudesta alle 7-vuotiaille lapsille ei ole tietoja, ja tietoja 8–17-vuotiaista potilaista on vain vähän. Tutkimuksissa HLSTM01 (ikä 13, 14 ja 16 vuotta) ja HLSTM02 (ikä 8 ja 14 vuotta) mukana olleiden pediatrien potilaiden haittavaikutukset eivät eronneet aikuisväestön haittavaikutusprofiilista.

#### Iäkkäät

Iäkkäistä (n = 12, > 65 vuotta) tai hyvin iäkkäistä (n = 2, 75–84 vuotta) potilaista on vain vähän tietoa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, muut silmätautien lääkkeet, ATC-koodi: S01XA19

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Holoclarin vaikutusmekanismi on sarveiskalvon epiteelin ja limbuksen tuhoutuneiden kantasolujen korvaaminen potilaille, joilla silmän palovamma on vaurioittanut limbusta. Siirrettyjen kantasolujen on sarveiskalvon uudistumisprosessissa tarkoitus osin monistua, erilaistua ja kulkeutua sarveiskalvon epiteeliin uusimaan sitä sekä ylläpitää kantasoluväriä, joka voi jatkuvasti uudistaa sarveiskalvon epiteeliä.

Holoclarilla ei ole tehty konventionaalisia farmakodynaamisia tutkimuksia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Lääkevalmisteen tehoa on arvioitu monikeskus- ja tapaussarjatutkimuksena toteutetussa ei-kontrolloidussa, retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa 106 potilaalla (tutkimus HLSTM01), jotka olivat kumpaakin sukupuolta ja joita hoidettiin keskivaikean tai vaikean limbuksen kantasolupuutteen vuoksi. Keskivaikeaksi tai vaikeaksi limbuksen kantasolupuutteen oli määritelty pinnallisten uudissuonten muodostus vähintään kahteen sarveiskalvon pinnan neljännekseen. Ensisijaiseen tehon analyysiin otettiin mukaan kaikkiaan 104 potilasta, jotka olivat iältään 13–79 vuotta (keskiarvo 46,8 vuotta). Silmävaurioon johtaneesta vammasta oli valmisteen implantoinnin ajankohtana kulunut keskimäärin 18 vuotta (mediaani 10 vuotta), 99 %:lla oli samentumaa sarveiskalvossa ja 90 %:lla näkö oli heikentynyt vaikea-asteisesti (1/10 tai vähemmän Snellenin taululla). Toimenpiteen onnistumista arvioitiin ehjän sarveiskalvon epiteelin olemassaololla (eli ei epiteelivaurioita) ilman huomattavaa uudissuonimuodostuksen uusiutumista (enintään yhdessä neljänneksessä, ei muutoksia sarveiskalvon keskiosassa) 12 kuukauden kuluttua toimenpiteestä. Kaikkiaan 75 hoidon (72,1 %) ilmoitettiin onnistuneen. Nämä tulokset vahvistettiin herkkyysanalyysissä, jossa riippumaton arvioija arvioi pinnallisten uudissuonten muodostusta sokkoutetuista kuvista, jotka oli otettu potilaiden silmistä ennen Holoclarin implantoitua ja sen jälkeen.

Muita kliinisesti olennaisia muuttujia arvioitiin tehon toissijaisina muuttujina.

Oireilevien (kipu, kirvely tai valonarkuus) potilaiden osuus väheni merkitsevästi hoitoa edeltävästä ajasta (40 potilaalla vähintään yksi oire; 38,5 %) vuoteen toimenpiteen jälkeen (12 potilasta; 11,5 %).

Viidenkymmenen yhden potilaan (49,0 %) näöntarkkuus parani vähintään yhden kokonaisen rivin verran Snellenin taululla mitattuna (tai vaikea-asteisesti näkövammaisilla yhden luokan). Näöntarkkuus parani useammin niillä potilailla, joilla ei ollut sarveiskalvon runkokerroksen arpeutumista (15 potilasta 18:sta, 83,3 %), kuin niillä, joilla arpeutumista oli (36 potilasta 81:sta, 44,4 %). Kun näöntarkkuuden arvot muunnettiin LogMAR-asteikolle (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution), 47 %:ssa tapauksista (40 niistä 85:stä, joiden arvoja ei puuttanut) näkö parani vähintään 3 rivin verran Snellenin taululla mitattuna.

Viidellekymmenelleseitsemälle potilaalle tehtiin keratoplastia valmisteen käytön jälkeen, ja onnistumisprosentti oli 42,1 % (N = 24) yksi vuosi sarveiskalvon siirtoleikkauksen jälkeen (eli ehjä sarveiskalvon epiteeli ilman merkittävää uudissuonimuodostuksen uusiutumista).

#### Iäkkäät

HLSTM01-tutkimuksessa oli mukana yhteensä seitsemän potilasta (6,7 % tutkimuksen potilasjoukosta), joiden ikä oli tutkimuksen alkaessa vähintään 65 vuotta, ja lisäksi seitsemän potilasta (24,1 %) otettiin tutkimukseen HLSTM02. Vaikka tutkittavien lukumäärä oli vähäinen, iäkkäiden potilaiden hoidon onnistumisprosentti oli kummassakin tutkimuksessa noin 70 %. Tämä teho on samaa luokkaa kuin hoidetuilla potilailla yleensä.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Holoclar-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien silmän palovammoista aiheutuneen limbuksen kantasolupuutteen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetöä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Valmiste implantoidaan paikallisesti.

Holoclarin ominaisuudet ja kliininen käyttötarkoitus ovat sellaiset, että konventionaaliset farmakokineettiset imeytymis-, biotransformaatio- ja eliminaatiotutkimukset eivät ole merkityksellisiä. Holoclar-hoidon jälkeen keratoplastiassa otetun sarveiskalvonäytteen immunohistokemiallinen analyysi osoitti, että siirretyt kantasolut muodostavat normaalin sarveiskalvon kerrostuneen epiteelin kerroksen eivätkä siirry tai tunkeudu silmän basaalisolurakenteisiin.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Non-kliiniset turvallisuustiedot rajoittuivat ihmisen autologisten soluviljelmien *in vitro* -tuumorigeenisuustutkimuksiin. Näihin tutkimuksiin kuuluivat solujen karyotyypin, solujen kasvu pehmeällä agarilla ja kasvutekijästä riippuvainen proliferaatio. *In vitro* -tutkimuksissa ei todettu ankkuroinnista riippumatonta kasvua, joka viittaisi tuumorigeeniseen potentiaaliin.

Holoclarin turvallisuus on osoitettu kahdesta retrospektiivisestä kliinisestä tutkimuksesta saaduilla tuloksilla.

Konventionaalisia non-kliinisiä lisääntymistutkimuksia ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole katsottu autologisen valmisteen ominaisuuksien ja kliinisen käyttötarkoituksen perusteella tarpeellisiksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kuljetuselatusaine (Dulbeccan Modified Eagles -elatusaine, johon on lisätty L-glutamiinia) Fibriniitukirakenne.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska Holoclarilla ei ole tehty yhteensopivuustutkimuksia, lääkevalmistetta ei saa käyttää muiden lääkevalmisteiden kanssa toimenpiteen jälkeen ennen kuin sarveiskalvon epiteeli on kokonaan parantunut. Poikkeuksia ovat heti toimenpiteen jälkeen muutoin kuin paikallisesti käytettävät profylaktiset antibiootit ja kortikosteroidit.

### **6.3 Kesto-aika**

36 tuntia.

Holoclar on asetettava paikoilleen 15 minuutin kuluessa alkuperäispakkauksen avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä 15 °C – 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Ei saa säteilyttää (esim. röntgensäteillä).

Ei saa steriloida.

Pidä teräksinen alkuperäispakkaus tiiviisti suljettuna bakteeri-, sieni- ja viruskontaminaatiolta suojaamiseksi.



## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten**

Holoclar toimitetaan yhtenä kerta-annoksena kierrekorkilla suljetussa säilytysastiassa. Säilytysastia sisältää 3,8 cm<sup>2</sup> autologista ihmisen sarveiskalvon epiteeliä, joka on kiinnitetty fibriini-tukirakenteeseen ja peitetty kuljetuselatusaineella.

Säilytysastia on muovipakkauksessa, joka on sinetöidyssä steriilissä muovipussissa. Sinetöity pussi on ei-steriilissä, lämpöeristetyssä elinten kuljetukseen tarkoitettussa laatikossa, jossa on lämpötilan seurantalaitte. Lämpöeristetty laatikko on pakataan lopuksi vetoketjulla suljettavaan kuljetuspussiin.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Tämä lääkevalmiste sisältää biologista materiaalia. Holoclaria käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja suojalaseja) tartuntatautien mahdollisen siirtymisen välttämiseksi.

Holoclar on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Ennen implantointia on tarkistettava huolellisesti, että potilaan henkilöllisyys on sama kuin lähetyksen dokumenteissa ja valmisteen pakkauksessa oleva potilaan/kudosnäytteen luovuttajan nimi.

Holoclarin säilytysastian ravistelua, kääntelyä ja muuta mekaanista rasitusta pitää välttää.

Holoclaria ei saa steriloida. Pakkaus ja sulkimet on tarkistettava tarkoin silmämääräisesti, että ne ovat vaurioitumattomia. Jos Holoclarin ensisijainen säilytysastia on vaurioitunut, valmisteen ulkonäkö on muuttunut ja/tai valmisteesta näkyy hiukkasia, valmistetta ei saa käyttää ja se täytyy palauttaa valmistajalle. Jos lämpöeristetyn laatikon lämpötila poikkeaa säilytysolosuhteista, ota yhteyttä valmistajaan.

Katso lisätietoja koulutusmateriaalista.

*Varotoimet lääkevalmisteen hävittämiseen liittyen*

Tämä lääkevalmiste sisältää mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien vaatimusten mukaisesti. Kaikkea materiaalia, joka on ollut kontaktissa Holoclar-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä paikallisten ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien vaatimusten mukaisesti.

### Vahingossa tapahtuva altistuminen

Vahingossa tapahtuvaa altistumista Holoclar-valmisteelle on vältettävä. Vahingon sattuessa on noudatettava paikallisia ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia vaatimuksia, joihin saattaa kuulua kontaminoituneen ihon peseminen ja kontaminoituneiden vaatteiden poistaminen. Holoclar-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työpinnat ja materiaalit on puhdistettava sopivalla desinfektioaineella.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Holostem Therapie Avanzate s.r.l.,  
Via Glauco Gottardi 100,  
41125, Modena,  
Italia  
Puhelin: +39 059 2058070  
Telefax: +39 059 2058115

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/987/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17/02/2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<{KK/VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.  
Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italy

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.  
Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italy

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Seuraavat lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi ovat tarpeen valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta:

Terveydenhoidon ammattilaisten koulutusmateriaalissa, joka on tarkoitettu valmisteen asianmukaisen käytön koulutukseen ja riskien minimointiin, on käsiteltävä seuraavat pääkohdat:

- potilaiden valinta
- potilaiden jäljitettävyys ja tunnistamisen käyttö
- kudoksenäyte, implantaatti ja jälkihoito
- vasta-aiheinen bentsalkoniumkloridia sisältävien silmätippojen käyttö

- glaukooman ja luomitulehduksen riski
- rekisteriin osallistumiseen kannustaminen
- epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

Koulutusmateriaalin on myös sisällettävä sekä koulutusopas että koulutusohjelma, johon kuuluu varmistus siitä, että lääkärit ovat ymmärtäneet annetun koulutuksen.

Potilaille ja/tai hoitaville henkilöille tarkoitettussa koulutusmateriaalissa on käsiteltävä seuraavat pääkohdat:

- vasta-aiheinen bentsalkoniumkloridia sisältävien silmätippojen käyttö - transplantoinnin jälkeisen antibiootti- ja kortikosteroidihoidon haittavaikutukset
- potilaiden informointi rekisteristä
- epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

#### **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Monikansallinen, prospektiivinen, avoin, kontrolloimaton, interventionaalinen monikeskustutkimus (HOLOCORE), jossa arvioidaan autologisia viljeltyjä limbuksen kantasoluja sisältävän siirteen tehoa ja turvallisuutta sarveiskalvon epiteelin rekonstruktiossa hoidettaessa potilaita, joilla on silmän palovammasta johtuva limbuksen kantasolujen puutos	Lopullinen kliininen tutkimusraportti maaliskuu 2023

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**VETOKETJULLA SULJETTAVA PUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Holoclar 79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup> kudostavine, elävä.

*Ex vivo* -kasvatettuja autologisia ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja, joista osa on kantasoluja.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä soluja.

Holoclar on läpinäkyvä pyöreä 300 000–1 200 000 elinkykyistä, autologista ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja (79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup>) sisältävä liuska. Soluista on keskimäärin 3,5 % (0,4–16 %) on limbuksen kantasoluja ja kantasoluperäisiä väliaikaisesti jakautuvia sekä lopullisesti erikoistuneita soluja. Solut ovat kiinnittyneenä kuljetuselatusaineessa säilytettyyn fibriinikerrokseen, jonka läpimitta on 2,2 cm.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kuljetuselatusaine (Dulbecco's Modified Eagles Medium, johon on lisätty L-glutamiinia).  
Fibriinitukirakenne.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kudostavine, elävä.

Jokainen säilytysastia sisältää 3,8 cm<sup>2</sup> autologista ihmisen sarveiskalvon epiteeliä fibriinitukirakenteeseen kiinnittyneenä ja kuljetuselatusaineeseen upotettuna.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Implantointiin.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia.

Käsittele varoen, vältä ravistamista, kääntelemistä ja muuta mekaanista rasitusta.

Vain autologiseen käyttöön



## **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP: Päivä / Kuukausi/ Vuosi  
Kellonaika: Tunti / Minuutti (CET)

## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä 15 °C – 25 °C

Pidä teräksinen alkuperäispakkaus tiiviisti suljettuna bakteeri-, sieni- ja viruskontaminaatiolta suojaamiseksi.

Ei saa jäätyä.

Ei saa steriloida.

Ei saa säteilyttää (esim. röntgensäteillä).

Jokainen erä lähetetään lämpötilaseuratussa elinten kuljetukseen tarkoitettussa lämpöeristetyssä laatikossa.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Tämä lääkevalmiste sisältää mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien vaatimusten mukaisesti.

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Holosten Therapie Avanzate s.r.l. , Via Glauco Gotterdi 100 41125 Modena, Italia

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/987/001

## **13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT**

Erä:

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<Ei oleellinen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

<Ei oleellinen.>

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **MUOVIPUSSI (TERTIAARINEN)**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Holoclar 79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup> kudosvastine, elävä.

*Ex vivo* -kasvatettuja autologisia ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja, joista osa on kantasoluja.

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä soluja.

Holoclar on läpinäkyvä pyöreä 300 000–1 200 000 elinkykyistä, autologista ihmisen sarveiskalvon epiteelisolua (79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup>) sisältävä liuska. Soluista on keskimäärin 3,5 % (0,4–16 %) limbuksen kantasoluja ja kantasoluperäisiä väliaikaisesti jakautuvia sekä lopullisesti erikoistuneita soluja. Solut ovat kiinnittyneenä kuljetuselatusaineessa säilytettyyn fibriinikerrokseen, jonka läpimitta on 2,2 cm.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kuljetuselatusaine (Dulbecco's Modified Eagles Medium, johon on lisätty L-glutamiinia).  
Fibriinitukirakenne.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kudosvastine, elävä.

Jokainen säilytysastia sisältää 3,8 cm<sup>2</sup> autologista ihmisen sarveiskalvon epiteeliä fibriinitukirakenteeseen kiinnittyneenä ja kuljetuselatusaineeseen upotettuna.

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Implantointiin.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia.

Käsittele varoen, vältä ravistamista, kääntelemistä ja muuta mekaanista rasitusta.

Vain autologiseen käyttöön

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP : Päivä / Kuukausi/ Vuosi  
Kellonaika: Tunti / Minuutti (CET)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä 15 °C – 25 °C.

Pidä teräksinen alkuperäispakkaus tiiviisti suljettuna bakteeri-, sieni- ja viruskontaminaatiolta suojaamiseksi.

Ei saa jäätyä.

Ei saa steriloida.

Ei saa säteilyttää (esim. röntgensäteillä).

Jokainen erä lähetetään lämpötilaseuratussa, elinten kuljetukseen tarkoitettussa lämpöeristetyssä laatikossa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Tämä lääkevalmiste sisältää mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Holostem Therapie Avanzate s.r.l., Via Glauco Gottardi 100 41125 Modena, Italia

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/987/001

**13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT**

Erä:

Potilaan etunimi ja sukunimi:

Potilaan syntymäaika:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<Ei oleellinen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

<Ei oleellinen.>

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KIERREKORKKIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Holoclar

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

PÄIVÄMÄÄRÄ:

KELLONAIKA: (Aikavyöhyke)

**4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

Erä:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Holostem Therapie Avanzate s.r.l.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkauseloste: Tietoa potilaalle

### Holoclar 79 000–316 000 solua/cm<sup>2</sup> kudostavastine, elävä

*Ex vivo* -kasvatettuja autologisia ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja, joista osa on kantasoluja

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

### Lue tämä pakkauseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja

- Säilytä tämä pakkauseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Ks. kohta 4.

### Tässä pakkauselosteessa kerrotaan:

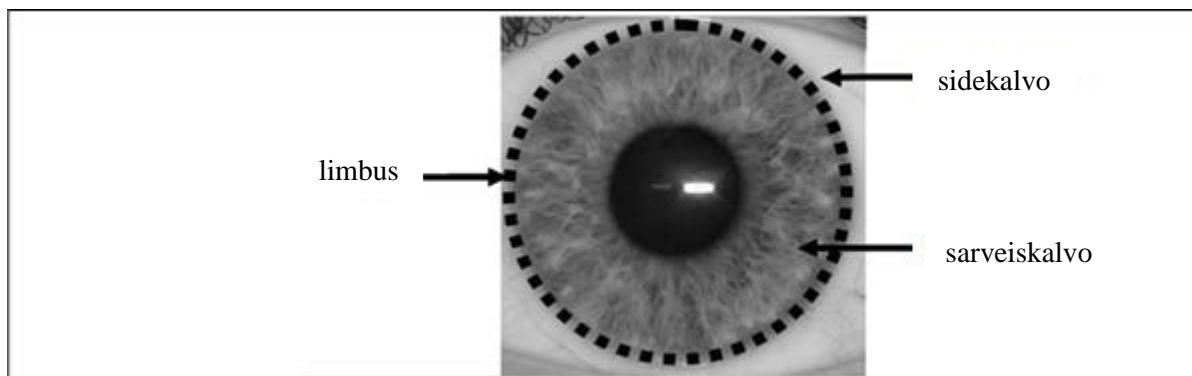
1. Mitä Holoclar on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Holoclar-valmistetta
3. Miten Holoclar-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Holoclar-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Holoclar on ja mihin sitä käytetään

Holoclar on lääke, jolla korvataan sarveiskalvon (kirkas kalvo iiriksen eli värikanalon ja muun silmän etuosan päällä) vaurioituneita soluja, mukaan lukien kantasolut, jotka tavallisesti auttavat pitämään yllä silmän terveyttä.

Holoclar muodostuu kerroksesta omia solujasi, jotka on kasvatettu (tuotettu *ex vivo*) sarveiskalvon reunasta (limbuksesta) pienellä kirurgisella toimenpiteellä otetun kudostavastteen soluista. Holoclar-valmiste on valmistettu aina yksilöllisesti ja vain kerran tehtävää hoitoa varten, vaikkakin hoito voidaan uusia. Holoclarin valmistamiseen käytetyt solut ovat autologisia limbuksen soluja:

- **Autologinen** tarkoittaa, että solut ovat sinun omia solujasi.
- **Limbus** on silmän osa. Se on silmän värikanalvoa (iiristä) ympäröivä reuna. Kuvassa näytetään, missä kohdassa silmää limbus sijaitsee.
- Limbuksessa on **limbussoluja**, jotka normaalisti auttavat silmää pysymään terveenä, ja niistä osa on **kantasoluja**, jotka voivat tuottaa uusia soluja. Nämä solut voivat korvata silmäsi vaurioituneet solut.





Holoclar siirretään silmään korjaamaan silmän pinnan vaurioita aikuisen silmässä. Kun fyysinen tai kemiallinen palovamma on vaurioittanut silmää pahoin, silmä voi arpeutua ja limbus voi vahingoittua. Limbuksen vaurioituminen pysäyttää normaalin paranemisen eli silmässä oleva vaurio ei koskaan korjaudu kunnolla.

Silmästä otetuista terveistä limbuksen soluista kasvatetaan laboratorioissa uusi kerros tervettä kudosta fibriiniä sisältävän proteiinitukirakenteen päälle. Lääkäri siirtää tämän kudoksen vaurioituneeseen sarveiskalvoon, mikä auttaa silmääsi paranemaan normaalisti.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Holoclar-valmistetta**

### **Sinulle ei saa antaa Holoclar-valmistetta**

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai naudan seerumille ja hiiren soluille.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele leikkaavan lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Holoclar-valmistetta.

Holoclar on valmistettu yksilöllisesti sinun omista soluistasi eikä sitä voi käyttää kenellekään muulle kuin sinulle.

Jos sinulla on äkillinen silmäinfektio tai silmä on turvonnut ja punoittava (tulehtunut), hoitoasi siirretään kunnes olet toipunut.

Holoclarin valmistuksessa käytetään kahta eläinperäistä aineosaa. Toinen on lehmistä saatu naudan sikiön seerumi, jota käytetään solujen kasvattamiseen. Toinen aineosa on erityinen inaktivoitu hiiren solu, jota käytetään limbusolujesi kasvatuksessa. Jos olet allerginen kummallekaan näistä aineosista, sinulle ei voida antaa tätä lääkettä (ks. edellä kohta ”Sinulle ei saa antaa Holoclaria”).

Jos sinulla on jokin seuraavista silmäongelmista, ne tulisi hoitaa ennen tämän lääkkeen käyttöä:

- silmäluomien virheasento
- sidekalvon (suojaava kalvo silmänvalkuaisen päällä) arpeutumista ja vaurio kohdassa, jossa se kiinnittyy silmäluomien sisäpintaan (sidekalvon pohjukan lyhenemä)
- puutteellinen kiputunto silmässä (sarveiskalvon tai sidekalvon tunnottomuus tai heikentynyt tunto)
- sidekalvon kasvu sarveiskalvon päälle (siipikalvo, pterygium)
- vaikea-asteinen silmän kuivuus.

### **Muita tilanteita, joissa Holoclar-valmistetta ei voida käyttää**

Vaikka leikkaava lääkäri on jo ottanut lääkkeen valmistamiseen tarvittavan pienen näytteen (kudosnäytteen) limbuksen soluista, on mahdollista, että sinua ei voida hoitaa Holoclarilla. Näin käy, jos kudosnäyte ei ole riittävän hyvä Holoclarin valmistamiseksi, soluja ei saada kasvamaan laboratorioissa tai kasvaneet solut eivät täytä kaikkia laatuvaatimuksia. Leikkaava lääkäri kertoo tästä sinulle.

### **Lapset ja nuoret**

Vain hyvin harvoja lapsia on hoidettu tähän mennessä, joten ei tiedetä, onko lääke lapsille turvallinen ja miten tehokas se voi olla.

### **Munuais- ja maksaongelmat**

Keskustele leikkaavan lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista, jos sinulla on maksa- tai munuaistauti.

### **Muut lääkkeet ja Holoclar**

Jotkut silmätipat sisältävät bentsalkoniumkloridi-nimistä säilytysainetta. Tämä aine voi vahingoittaa soluja, joista Holoclar on valmistettu. Älä käytä bentsalkoniumkloridia ja/tai muita säilytysaineita sisältäviä silmätippoja. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos imetat, tämän lääkkeen käyttö tulisi siirtää myöhemmäksi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Holoclar siirretään silmään kirurgisesti ja tämä vaikuttaa kykyysi ajaa autoa ja käyttää koneita. Älä siksi aja autoa tai käytä koneita, kun Holoclar on siirretty silmääsi, ennen kuin lääkäri kertoo sinulle sen olevan turvallista. Noudata tarkoin lääkärin antamia ohjeita.

## **3. Miten Holoclar-valmistetta annetaan**

Vain silmäkirurgi voi määrätä Holoclaria ja implantoida sen sairaalassa. Holoclar-hoito on kaksivaiheinen toimenpide.

### **Ensimmäinen käynti: kudosnäytteen otto**

Ensimmäisellä käynnillä lääkäri ottaa kudosnäytteen, mikä tarkoittaa, että hän ottaa silmästäsi hyvin pienen määrän limbuksen soluja sisältävää kudosta. Ennen kudosnäytteen ottoa lääkäri antaa silmätippoja, jotta silmäsi puutuu ennen kudosnäytteen kirurgista ottamista. Otettua kudosta käytetään Holoclarin valmistamiseen. Kudosnäytteen oton jälkeen lääkäri määrää sinulle antibioottikuurin infektion mahdollisuuden vähentämiseksi. Holoclarin valmistaminen kestää useita viikkoja.

### **Toinen käynti: Holoclar-valmisteen siirtäminen silmään**

Toisella käynnillä lääkäri:

- puuduttaa silmän
- poistaa sarveiskalvon arpeutuneen osan
- korvaa sen Holoclarilla.

Leikkauspäivänä lääkäri puuduttaa silmäsi ja kiinnittää sitten uuden sarveiskalvon ompeleilla varmistaakseen Holoclarin paikoillaan pysymisen. Silmäluomesi suljetaan teipillä kolmeksi päiväksi ja silmäsi suojataan sidoksella 10–15 päiväksi siirännäisen laittamisen jälkeen.

Leikkauksen jälkeen sinulle määrätään lääkkeitä varmistamaan täydellistä paranemista: antibiootteja vähentämään infektion mahdollisuutta ja steroideja vähentämään turvotusta ja silmän ärsytystä. On **hyvin** tärkeää, että otat kaikki lääkärin määräämät lääkkeet, sillä muutoin Holoclar ei välttämättä toimi. Lue lisätiedot sinulle annetuista yksittäisistä lääkkeistä näiden lääkkeiden pakkausselosteista.

Jos sinulla on kysymyksiä Holoclarin käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset kohdistuvat silmään, ja jotkut niistä johtuvat toimenpiteestä. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä ja häviävät toimenpiteen jälkeen muutamassa viikossa.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat sarveiskalvon ongelmat (eroosio) ja sarveiskalvon puhkeama, joka voi tapahtua 3 kuukauden sisällä Holoclarin siirtämisestä. Ota tällöin yhteys leikkaukseesi lääkäriin.

**Hyvin yleinen:** voi esiintyä yli yhdellä potilaalla 10:stä

- silmäluomien tulehdus

**Yleinen:** voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- verenvuoto leikkausalueella, johon Holoclar siirrettiin
- sarveiskalvon ongelmat (haavauma)
- silmänpaineen kohoaminen (glaukooma)
- silmäkipu
- sarveiskalvon tulehdus.

**Melko harvinainen:** voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- silmän häiriö – silmäluomien tahmeus, verestävät silmät, silmän turpoaminen, sarveiskalvon reikä ja silmän ärsytys
- valoherkkyys
- liikakasvu siirrännäisen ympärillä (metaplasia)
- sarveiskalvon infektio
- ompeleiden pettäminen
- pyörtyminen
- silmäluomen ihon verenvuoto.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Holoclarin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C tai yli 15 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä Holoclar teräksisessä säilytysastiassa ja muovipussissa leikkaukseen saakka. Näin se säilyy bakteerikontaminaatiolta suojattuna.

Holoclaria ei saa säteilyttää eikä steriloida.

Koska tätä lääkettä käytetään leikkauksessa, sairaalan henkilökunta vastaa lääkkeen oikeasta säilytyksestä ennen käyttöä ja käytön aikana, samoin sen oikeasta hävittämisestä.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Holoclar sisältää**

- Vaikuttava aine on 300 000–1 200 000 eläviä silmän soluja, joista keskimäärin 3,5 % on kantasoluja. Yksi neliösenttimetri Holoclaria sisältää 79 000–316 000 solua.
- Valmisteesä on kaksi apuainetta: fibriini (kirkas tukirakenne, joka pitää Holoclarin koossa) ja solujen säilyttämiseen injektio-pullossa tarkoitettu neste, joka sisältää aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja (Dulbecon Modified Eagles -elatusaine, johon on lisätty L-glutamiinia).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Holoclar on silmään asetettavaksi siirteeksi kasvatettu solukerros. Solut pidetään elossa pienessä sterilissä säilytysastiassa. Lääkkeen pakkauksessa on useita kerroksia, jotka suojaavat

lääkettä bakteereilta ja varmistavat, että Holoclar pysyy tasaisessa lämpötilassa 36 tuntia, kun sitä säilytetään huoneenlämmössä.

Pakkaus sisältää yksilöllisen hoitoannoksen, joka on riittävän suuri peittämään sarveiskalvon.

**Myyntiluvan haltija ja Valmistaja**

Holostem Terapie Avanzate s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italia

Puhelin: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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