

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Holoclar 79 000 – 316 000 rakku/cm² eluskoe ekvivalent

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Ex vivo kasvatatud autoloogseid tüvirakke sisaldavad inimese sarvkesta epiteeli rakud.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Holoclar koosneb läbipaistvast ringikujulisest lehest, milles on 300 000 kuni 1 200 000 elujõulist autoloogset inimese sarvkesta epiteeli rakku (79 000...316 000 rakku/cm²), sealhulgas keskmiselt 3,5% (0,4 kuni 16%) limbuse tüvirakku ja tüvirakkudest tuletatud ajutisi võimendavaid ja ajaliselt eristatud rakke, mis on kinnitatud toetavale 2,2 cm diameetriga fibriinkihile ja mida säilitatakse transportsöötmes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Eluskoe ekvivalent.

Läbipaistev ringikujuline leheke.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silma füüsilisest või keemilisest põletusest põhjustatud mõõduka kuni raske limbuse tüvirakkude ühe- või kahepoolse defitsiidiga (määratletakse sarvkesta pindmise neovaskularisatsioonina vähemalt kahes sarvkesta kvadrantis koos sarvkesta keskosa haaratusega ja nägemisteravuse raske halvenemisega) täiskasvanud patsientide ravi. Biopsiaks on vajalik minimaalselt 1...2 mm² vigastusteta limbust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Holoclari peab manustama ainult sobiva väljaõppe ja kvalifikatsiooniga kirurg ning see on ette nähtud kasutamiseks ainult haiglas.

Annustamine

Ravim on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks.

Manustatavate rakkude arv sõltub sarvkesta pinna suuruselt (pindala cm²-tes).

Iga Holoclari preparaat sisaldab individuaalset raviannust kogu sarvkesta pinna katmiseks vajaliku rakkude arvuga. Holoclari soovitatav annus on 79 000...316 000 rakku/cm², mis vastab 1 cm² ravimile defekti 1 cm² kohta. Iga Holoclari preparaat on ette nähtud ühekordseks raviks. Ravi võib korrata, kui raviarst peab seda vajalikuks.

Manustamisele peab järgnema sobiv antibiootikumide ja põletikuvastane raviskeem vastavalt arsti soovitusel (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Eakad

Andmed Holoclari kasutamise kohta eakate populatsioonides on piiratud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Maksa- ja neerukahjustus

Holoclari kasutamise kohta maksa- ja neerukahjustusega patsientidel ei ole andmed kättesaadavad.

Lapsed

Andmed Holoclari ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat on piiratud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Implantatsioon.

Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Holoclari etiketil olevale unikaalsele patsienditeabele ja saatedokumentidele.

Täielikud tehnilised andmed Holoclari kasutamisega seotud protseduuride kohta on esitatud teabejuhendis.

Biopsia

Holoclari valmistamiseks on vajalik biopsia 1...2 mm² vigastamata limbusest. Biopsia võetakse, kasutades paikset anesteasiat. Silma loputatakse silmaloputuseks ette nähtud steriilse tasakaalustatud soolalahusega ning seejärel eraldatakse sidekest limbusest, et tuua nähtavale sarvkestast materjali võtmise koht. Biopsia võtmiseks tehakse 2 x 2 mm sisselõige.

Biopsia asetatakse steriilsesse katsutisse, mis sisaldab transportsöödet. Tootja peab saama biopsia 24 tunni jooksul alates selle võtmisest.

Biopsiajärgne ravi

Pärast biopsiat tuleb teha sobiv profülaktiline ravikuur antibiootikumiga.

Mõnel juhul võivad patsiendilt võetud limbuse tüvirakud mitte olla kasvatatavad või ei pruugi vastata väljastamiskriteeriumitele biopsia halva kvaliteedi, patsiendi iseärasuste või valmistamise ebaõnnestumise tõttu. Seetõttu võib juhtuda, et Holoclari ei ole võimalik tarnida. Kirurgi teavitatakse sellest võimalikult varakult ja ta võib sel juhul valida patsiendile alternatiivse ravi.

Implantatsioon

Holoclar on ette nähtud kasutamiseks ainult autoloogseks limbuse tüvirakkude regenereerimiseks vastavalt heakskiidetud näidustusele ning seda tuleb manustada aseptilistes tingimustes koos limbuse peritoomia, sidekesta õõnestamise ja sarvkesta fibrovaskulaarkoe sisselõikega defekti aluspõhja ettevalmistamiseks. Järgmisena paigaldatakse kultiveeritud kude õõnestatud sidekesta alla. Vahelehe servad lõigatakse õigesse suurusesse ja serv kaetakse sidekestaga, tehes 2 või 3 õmblust vikrüül- või siidniidiga 8/0 kahjustuse füüsiliseks sulgemiseks ja implantaadi kinnitamiseks. Silmalaud hoitakse vahelehe kohal suletuna Steri-Stripi teibiga.

Holoclari implanteeritakse üldjuhul paikse retro- või parabolbaarne anesteesiaga. Kirurg võib otsustada kasutada järgnevalt ka muid anesteesia protseduure, välja arvatud lokaalanesteesia lidokaiiniga või adrenaliini sisaldavate anesteetikumidega.

Operatsioonijärgne ravi

Pärast implantatsiooni tuleb rakendada paikset ja süsteemset põletikuvastast ja profülaktilist antibiootikumravi.

Soovitav on järgmine raviskeem: doksütsükliin 100 mg tabletid kaks korda ööpäevas (või amoksitsilliin 500 mg kaks korda ööpäevas) ja prednisoon suu kaudu annuses 0,5 mg/kg (maksimaalne annus 25 mg) ööpäevas tuleb manustada alates operatsiooni päevast 2 nädala jooksul. Pärast 2 nädala möödumist tuleb süsteemne antibiootikumide manustamine lõpetada ja vähendada prednisooni ööpäevast annust 1 nädalaks 0,25 mg-ni 1 kg kohta (maksimaalselt 12,5 mg) ööpäevas ja järgmiseks nädalaks annuseni 0,125 mg/kg (maksimaalselt 5,0 mg) ööpäevas ja seejärel lõpetada.

Kahe nädala möödumisel operatsioonist tuleb alustada paikset kortikosteroidravi säilitusainetevaba deksametasooni 0,1% silmatilkadega, 1 tilk kolm korda ööpäevas 2 nädala jooksul, ning vähendada seejärel annust 1 nädalaks 1 tilgani kaks korda ööpäevas ja veel üheks nädalaks 1 tilgani üks kord ööpäevas. Püsiva silmapõletiku korral võib paikset kortikosteroidravi jätkata.

Implantatsioonile peab järgnema sobiva ajakavaga järelkontroll.

Holocleri ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral kasutusele võetavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes ning veise seerumi ja hiirte 3T3-J2 rakkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

Autoloogse kasutamine

Holoclar on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Holocleri ei tohi manustada, kui ravimimärgiste teave ja partii number ei vasta patsiendi isikule.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Holoclar sisaldab hiirte surmavalt kiiritatud 3T3 fibroblastirakke ja võib sisaldada veise loote seerumi jääke. Patsiente, kellel on teadaolev ülitundlikkus hiirte või veise loote seerumi suhtes, ei tohi ravida (vt lõik 4.3).

Nakkusetekitaja ülekandumine

Holoclar võib sisaldada potentsiaalselt infitseerunud bioloogilist materjali. Kuigi Holocleri on testitud steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad Holocleri manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Erihoiatused kasutamiseks

Protseduuri õige aja määramiseks ning Holocleri koostises oleva eluskoe tüvirakkude korraliku pesastumise ja kasvu võimaldamiseks tuleb patsienti põhjalikult hinnata, võttes arvesse mitte üksnes kandidaadi kliinilist vajadust, vaid ka haavapõhja bioloogilisi ja patofüsioloogilisi muutusi. Samaaegsed operatsioonid tuleb välistada ja nendega arvestada või kuni Holocleri pesastumiseni edasi lükata.

Potentsiaalsed tüsistusi põhjustavad tegurid on samaaegne laugude väär asend, sidekesta armistumine koos võlvi lühenemisega, sarv- ja/või sidekesta anesteesia või raske hüpesteesia, tiibkile ja raske silma kuivus. Samaaegsed silmahäired tuleb enne Holoclari implantatsiooni korrigeerida.

Holoclari raviks kasutamise mis tahes etapis tuleb vältida lidokaiini või adrenaliini sisaldavate lokaalanesteetikumide kasutamist.

Ägeda silmapõletiku või -infektsiooniga patsientidel tuleb protseduur edasi lükata kuni dokumenteeritud paranemiseni, sest põletik võib halvendada ravi õnnestumist.

Holoclari samaaegne kasutamine bensalkooniumkloriidi ja/või muid säilitusaineid sisaldavate silmatilkadega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Holoclari manustamise protseduur hõlmab antibiootikumide ja kortikosteroidide kasutamist (vt lõik 4.2). Asjakohase ohutuslase teabe saamiseks peavad arstid tutvuma asjakohaste ravimite ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Lidokaiini või adrenaliini sisaldavate lokaalanesteetikumide kasutamist tuleb vältida, sest need vähendavad kolooniate moodustumise tõhusust.

Vältida tuleb bensalkooniumkloriidi ja/või muid säilitusaineid sisaldavaid silmatilku. Bensalkooniumkloriid (nagu teisedki kvaternaarse ammoniaagi ühendid) on tsütotoksiline ning seda säilitusainet sisaldavad silmatilgad võivad kahjustada sarvkesta epiteeli, eelkõige proliferatiivset basaalkihti, mis implanteerimisprotseduuri ajal paljastub. Vältida tuleb ka muid tsütotoksilisi aineid.

Holoclaril ei ole esinenud koostoimeid lõigus 4.2 soovitatud biopsia- ja operatsioonijärgsete ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Holoclari kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsete andmed kahjuliku toime kohta reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena ja võttes arvesse operatsioonijärgse farmakoloogilise ravi vajadust, on parem vältida Holoclari kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ettevaatusena on soovitatav Holoclari imetamise ajal mitte implanteerida.

Fertiilsus

Kliinilised andmed Holoclari mõju kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Holoclar mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet implanteerimiseks vajaliku protseduuri kirurgilise iseloomu tõttu. Seetõttu tuleb pärast ravi Holoclariga autojuhtimine ja masinate käsitsemine edasi lükata ning patsiendid peavad järgima oma raviarsti nõuandeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravimi kõige tõsisemad kõrvaltoimed on sarvkesta perforatsioon ja haavandiline keratiit, mis võivad tekkida 3 kuu jooksul alates Holoclari implanteerimisest ning on seotud sarvkesta tüvirakkude puuduliku pesastumisega, ning esimesel operatsioonijärgsel päeval silmavalu tõttu tekkiv vasovagaalne süngoop. Kõige sagedamad kõrvaltoimed on silmade häired. Kõige sagedamad kirurgilise protseduuriga seotud reaktsioonid olid silmavalu (4,0%), sarvkesta epiteeli defekt (3,4%) ja sidekesta verejooks (2,2%), viimane tekib enamasti esimesel operatsioonijärgsel päeval ja on enamikul juhtudest raskusastmelt kerge ning kaob mõne päeva jooksul ilma ravita.

Kõrvaltoimete tabel

Patsientidel, kellele implanteeriti Holoclari, kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus esinenud kõrvaltoimed on esitatud järgmises tabelis.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sarvkesta infektsioon, konjunktiviit	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Vasovagaalne süngoop, peavalu	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Sidekesta verejooks, silma verejooks, sarvkesta epiteeli defekt, sarvkesta abrasioon/erosioon, glaukoom / silma siserõhu tõus, keratiit / haavandiline keratiit, blefariit, silmavalu	Sage
	Konjunktivi liide, sidekesta granuloom, sidekesta hüperemia, sarvkesta turse, sarvkesta perforatsioon, sarvkesta õhenemine, sarvkesta hägusus, sarvkesta hüpertroofia, silmapõletik, hüfeem, silmaärritus, fotofoobia, entroopium, trihhiaas, müdriaas, suurenenud pisaravool	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahaalune verejooks, allergiline dermatiit	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Implantaadi metaplaasia, implantaadikoha extravasatsioon, võõrkehaturune	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Silmaoperatsiooni tüsistused	Sage
	Pesastumise ebaõnnestumine, õmbluse rebenemine, püsiv sarvkesta epiteeli defekt, protseduuriaegne oksendamine	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõige sagedamad individuaalsed kõrvaltoimed, mis ei olnud kirurgilise protseduuriga seotud, olid silmavalu (4,0%) ja sarvkesta epiteeli defekt (3,4%). Kõige sagedam kortikosteroidraviga seotud kõrvaltoime oli glaukoom (1,9%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Glaukoomi juhtumid hõlmasid ka silma siserõhu tõusuna avalduvaid kõrvaltoimeid.

Lapsed

Holocleri ohutuse kohta kuni 5-aastastel lastel andmed puuduvad ning andmed kasutamise kohta 6...17-aastastel patsientidel on piiratud. Uuringutes HLSTM01 (13-, 14- ja 16-aastased), HLSTM02 (8- ja 14-aastased) ja HOLOCORE (6- kuni 13-aastased) osalenud laste kõrvaltoimete profiil ei erinenud täiskasvanute omast.

Eakad

Andmed eakate (n = 16, > 65-aastased) ja väga eakate (n = 4, 75...84 aastased) patsientide kohta on piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, teised oftalmoloogias kasutatavad ained, ATC-kood: S01XA19

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Holocleri toimemehhanism seisneb sarvkesta epiteeli ja kadunud limbuse tüvirakkude asendamises patsientidel, kellel on limbus silmapõletuse tagajärjel hävinud. Sarvkesta paranemise käigus peavad manustatud tüvirakud sümmeetriliselt ja asümmeetriliselt paljunema, sarvkesta epiteeli regenereerimiseks diferentseeruma ja migreeruma ning tekitama tüvirakkude varu, mis pidevalt sarvkesta epiteeli regenereerivad.

Holoclariga ei ole tavapäraseid farmakodünaamilisi uuringuid läbi viidud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes retrospektiivses, juhtuuringu tüüpi mitterandomiseeritud kontrollrühmata uuringus (HLSTM01, HLSTM02 ja HLSTM04), kus koguti kuni 10 aastat kestnud järelkontrolliperioodil kliinilist teavet kõigi ravitud patsientide kohta, kelle algdokumendid olid kättesaadavad. Holocleri efektiivsust ja ohutust on hinnatud ka ühes prospektiivses rahvusvahelises mitmekeskuselises avatud, kontrollrühmata sekkumisuuringus (HLSTM03 ehk HOLOCORE), kuhu kaasati kokku 80 patsienti, ja selle pikaajalises järelkontrolliperioodis (HOLOCORE FOLLOW-UP ehk HOLOCORE-FU).

Keskne uuring HLSTM01 oli mitmekeskuseline juhtuuringu tüüpi, kontrollrühmata retrospektiivne kliiniline uuring, milles hinnati Holocleri võimalikku efektiivsust ja ohutust mõlemast soost 106 patsiendil, kellel oli silmapõletuse tõttu mõõdukas kuni raske limbuse tüvirakkude defitsiit. Mõõdukat kuni rasket limbuse tüvirakkude defitsiiti määratleti pindmiste uute veresoonte tungimisena sarvkesta pinna vähemalt kahte kvadranti.

Esmasesse efektiivsuse analüüsi kaasati kokku 104 patsienti vanuses 13 kuni 79 aastat (keskmiselt 46,8 aastat). Ravimi manustamise ajal oli seisundi keskmine kestus pärast vigastust 18 aastat (mediaan 10 aastat), 99% patsientidest oli sarvkest läbipaistmatu ja 90%-l raske nägemiskahjustus (1/10 või vähem Snelleni tabeli järgi). Protseduuri edukust hinnati stabiilse sarvkesta epiteeli olemasolu (s.t epiteeli defektide puudumise) järgi neovaskularisatsiooni olulise kordumiseta (mitte rohkem kui ühes kvadrantis, sarvkesta keskosa haaratuseta) 12 kuu möödumisel operatsioonist. Edukalt lõppes kokku 75 (72,1%) ravijuhtudest. Neid tulemusi kinnitas tundlikkuse analüüs, mille käigus hindas pindmist neovaskularisatsiooni sõltumatu hindaja patsientide silmadest enne ja pärast Holocleri implanteerimist tehtud pimendatud fotode järgi.

Sekundaarse efektiivsuse näitajadena hinnati täiendavaid kliiniliselt asjakohaseid parameetreid.

Ühe aasta möödumisel protseduurist vähenes sümptomitega (valu, kõrvetustunne või fotofoobia) patsientide osakaal oluliselt operatsioonieelsega (40 patsienti vähemalt ühe sümptomiga; 38,5%) võrreldes (12 patsienti; 11,5%).

51 patsiendil (49,0%) paranes nägemisteravus vähemalt Snelleni tabeli ühe terve rea võrra (või raske kahjustuse korral ühe kategooria võrra). Nägemisteravuse paranemisega patsientide osakaal oli suurem nende seas, kellel ei olnud sarvkesta strooma armistunud (15/18 patsiendist, 83,3%), võrreldes armistumisega patsientidega (36/81 patsiendist, 44,4%). Nägemisteravuse kategooriate väärtuste teisendamisel eraldusvõime minimaalse nurga logaritmiks (*Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*, LogMAR) paranes 47% juhtudest (40 juhtu 85-st, kellel ei olnud puuduvaid väärtusi) nägemine Snelleni tabeli 3 rea võrra või rohkem.

57 patsiendil tehti pärast ravimi kasutamist keratoplastika õnnestumise sagedusega 42,1% (N = 24) ühe aasta möödumisel sarvkesta siirdamisest (s.t stabiilse sarvkesta epiteeliga ja neovaskularisatsiooni olulise kordumiseta).

Keskne uuring HOLOCORE oli rahvusvaheline mitmekeskuseline prospektiivne avatud, kontrollrühmata kliiniline sekkumisuuring, kus hinnati Holocleri efektiivsust ja ohutust sarvkesta epiteeli taastamisel patsientidel, kellel oli silmapõletusest põhjustatud mõõdukas kuni raske limbuse tüvirakkude defitsiit. Uuringusse kaasati kokku 76 täiskasvanut ja 4 last mõlemast soost. Ohutuse hindamisel arvestati ka lapsi.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel 12 kuud pärast esimest ravi loeti siirdamine edukaks. Sõltumatud hindajad hindasid 2D-fotode põhjal siirdamise edukaks 41%-l täiskasvanud patsientidest, kellel olid üks aasta pärast esimest ravi hinnatavad tulemused, ning 57,8%-l patsientidest oli samal ajavahemikul sarvkesta pindmise neovaskularisatsiooni aste vähenenud.

Uuringukeskuse uuringuarstid, kes kasutasid otseseid instrumentaalse ja kliinilise hindamise meetodeid, leidsid, et eduka siirdamisega ja muude paranemisnäitajatega patsientide osakaal oli suurem kui sõltumatute hindajate fotopõhise hinnangu järgi; uuringukeskuse uuringuarstid leidsid, et siirdamine oli edukas 77,0%-l patsientidest ja epiteeli defektid puudusid 82%-l patsientidest.

Lisaks leidsid sõltumatud hindajad, et *Global Consensus*'e juhendi järgi hinnatuna oli eduka siirdamise osakaal suurem: soodne tulemus saavutati 50,9%-l patsientidest. Samamoodi oli *Global Consensus*'e juhendi järgi limbuse tüvirakkude defitsiidi astme paranemise määr suurem (60,9%) kui kvadrantide meetodil hinnatud määr (sõltumatute hindajate järgi oli sarvkesta pindmise neovaskularisatsiooni aste vähenenud 57,8%-l patsientidest).

Viimasel uuringuviisiilil puudusid epiteeli defektid 82%-l patsientidest, 49,2%-l oli normaalne limbuse hüperemia ja 44,3%-l normaalne sarvkesta tundlikkus. Limbuse tüvirakkude defitsiidi kauapüsinud sümptomid paranesid, 75,4% patsientidest ei olnud kõrvetustunnet ja 78,7% patsientidest teatas, et valu enam ei ole. Kõigis ajapunktides oli üldine nägemine parima korrigeeritud nägemisteravuse järgi statistiliselt oluliselt ($p < 0,001$) paranenud, samal ajal ei olnud muutusi üldises tervises seisundis.

Patsiendid, kellel uuringu HOLOCORE lõpus loeti pesastumine edukaks (tulemus üks aasta pärast Holoclari implanteerimist), viidi üle järelkontrolliuuringusse HOLOCORE-FU, mis oli kavandatud Holoclari implanteerimise pikaajalise ohutuse ja taluvuse hindamiseks ning ravi kasulikkuse kinnitamiseks kuni kuue aasta jooksul alates ravist. Efektiivsus püsis kogu järelkontrolliperioodi jooksul, kusjuures üks aasta pärast siirdamist (HOLOCORE-FU 1. päev) oli edukus minimaalselt 60,0% ja kuus aastat pärast siirdamist (HOLOCORE-FU 1800. päev) maksimaalselt kuni 100%. Pikaajalise ohutuse ja taluvuse hindamiseks koondati põhi- ja järelkontrolliuuringu kõrvaltoimete andmed, et tagada pikaajalise järelkontrolli käigus ka võimaliku ohutusmusteri tuvastamine. Uusi raskeid kõrvalnähtusid järelkontrolliuuringus ei tuvastatud; registreeriti üks Holoclariiga seotud sarvkesta hägususe juht.

Lisaks leiti, et kaks aastat pärast Holoclari implanteerimist oli patsientidest, kellele tehti keratoplastika, sarvkesta siirdamine edukas 85,7%-l ($n/N = 12/14$, kui hinnati kvadrantide meetodil, ja 93,3%-l ($n/N = 14/15$), kui edukust hinnati uuringuarsti üldise kliinilise hinnangu põhjal.

Uuringu tulemused näitavad ka autoloogsete kultiveeritud limbuse tüvirakkude Holoclariiga siirdamise ja keratoplastika sünergilist toimet limbuse tüvirakkude defitsiidi korral.

Eakad

Uuringusse HLSTM01 kaasati kokku seitse patsienti (6,7% uuringu populatsioonist) ravieelse vanusega 65 aastat või vanemad, uuringusse HLSTM02 kaasati algselt seitse patsienti (24,1%) ja uuringusse HOLOCORE kuus patsienti (8,2%). Kuigi mõlema uuringu andmed on uuringus osalejate arvu poolest piiratud, näitasid need sarnast efektiivsust, nagu ravitud patsientidel üldiselt.

Uuringus HOLOCORE-FU kogutud pikaajalised andmed kinnitasid Holoclari ohutust, sest sellega seotud kõrvalnähtusid ei tekkinud, samas efektiivsuse määr püsis. Edukas tulemus saavutati kahel neljast patsiendist, keda pikaajalises uuringus jälgiti: ühel jäi pärast uuringut HOLOCORE tulemus püsima ja ühel saavutati hea tulemus pärast keratoplastikat. Kahel ülejäänul, kelle puhul siirdamine hinnati sarvkesta neovaskularisatsiooni põhjal kvadrantides ebaõnnestunuks, oli see uuringuarsti kliinilise hinnangu põhjal ühel patsiendil edukas, seega uuringuarsti üldise hinnangu järgi on lõplik edukuse määr 75%.

Lapsed

Uuringutesse HLSTM01 ja HLSTM02 kaasati kokku viis patsienti vanuses 8...17 aastat. Nendel lastel ilmnenud kõrvaltoimete profiil ei erinenud täiskasvanud uuringupopulatsiooni omast.

Uuringusse HOLOCORE kaasati neli patsienti vanusevahemikus 6 kuni 13 aastat (kaks poissi ja kaks tüdrukut). Need vähesed patsiendid jäeti efektiivsusanalüüsist välja, aga kõik parameetrid näitasid sarnast efektiivsust, nagu ravitud patsientidel üldiselt. Laste rühmas tekkis kokku 12 kõrvalnähtu, neist ühtegi ei peetud tõsiseks; kahel juhul peeti võimalikuks seost Holoclari siirdamisega seotud kirurgilise protseduuriga, kuid Holoclari mitte ühelgi juhul.

Uuringus HOLOCORE-FU kahe lapse (6- ja 13-aastane) kohta kogutud pikaajalised andmed kinnitasid Holoclari ohutust, sest sellega seotud kõrvalnähtusid ei tekkinud. Efektiivsustulemust nende patsientide puhul ei saavutatud ja negatiivne tulemus leidis kinnitust uuringu HOLOCORE järelkontrollis 1 aasta pärast. Kahe ülejäänud lapse kohta, keda uuringus HOLOCORE raviti ja kellel 1 aasta pärast hinnati ravi edukaks, pikaajalisi andmeid ei saadud ja neid järelkontrolli uuringusse ei kaasatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravim implanteeritakse paiksest.

Holocлари olemuse ja ettenähtud kliinilise kasutusviisi tõttu ei ole tavapärased farmakokineetilised uuringud imendumise, biotransformatsiooni ja eritumise kohta kohaldatavad. Patsientidelt, kellele pärast ravi Holocларiga oli tehtud keratoplastika, võetud sarvkesta immunohistokeemiline analüüs näitas, et siiratud tüvirakud moodustavad sarvkesta stratifitseeritud epiteeli normaalse kihi, mis ei migreeru konjunktivi ega allapoole ega tungi silma põhistruktuuridesse.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised ohutusandmed piirdusid inimese autoloogsete rakukultuuride tumorigeensuse testimisega *in vitro*. Need testid hõlmasid rakkude karüotüüpi, adhesioonist sõltumatut kasvu (rakkude kasvu pehmes agaris) ja kasvufaktorist sõltuvat proliferatsiooni. *In vitro* uuringud ei ole näidanud kinnituskohast sõltumatu kasvu, kasvufaktorist sõltumatu kasvu, anomaalse karüotüübi ega surematuse juhtusid, mis viitaksid tumorigeensele potentsiaalile.

Holocлари ohutus tõestati kahe retrospektiivse kliinilise uuringu tulemuste põhjal.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilisi uuringuid ei loeta asjakohasteks, arvestades autoloogsetest täiskasvanud rakkudest ravimi ettenähtud kliinilist kasutusviisi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Transportsööde (Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde, mis sisaldab L-glutamiini).
Fibriinalus.

6.2 Sobimatus

Holocларiga ei ole ametlikke sobivusuuringuid tehtud, mistõttu seda ravimpreparaati ei tohi operatsioonijärgsel perioodil kuni sarvkesta epiteeli terviklikkuse täieliku taastumiseni kasutada koos teiste ravimitega. Eranditeks on profülaktilised mittepaiksed antibiootikumid ja kortikosteroidid vahetult operatsioonijärgsel perioodil.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 tundi.

Holocлари tuleb implanteerida hiljemalt 15 minuti jooksul pärast esmase konteineri avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C.

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

Mitte kiiritada (nt röntgenkiirtega).

Mitte steriliseerida.

Hoida esmane terasest konteiner tihedalt suletuna, bakterite, seente ja viirustega saastumise eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise vahend

Holocлари turustatakse ühe individuaalse raviannusena, mis on asetatud keeratava korgiga konteinerisse. Iga konteiner sisaldab 3,8 cm² autoloogset inimese sarvkesta epiteeli, mis on kinnitatud fibriinalusele transportsöötmes.

Konteiner on asetatud teise, plastkonteinerisse, mis on õhukindlalt suletud steriilsesse kilekotti. Õhukindlalt suletud kott on mittesteriilses soojusisolatsiooniga elundite transportimiseks ettenähtud kastis, mis on varustatud temperatuuri monitoriga. Soojusisolatsiooniga kast asub lukuga suletavas transpordikotis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Holoclar tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravim sisaldab bioloogilist materjali. Holoclar käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Holoclar on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Enne implanteerimist tuleb hoolikalt võrrelda patsiendi nime saadetise dokumentidele ja ravimi konteinerile märgitud patsiendi/doonori andmetega.

Tuleb vältida Holoclar konteineri loksutamist, alaspidi pööramist ja sellele mehaanilise surve avaldamist.

Holoclar ei tohi steriliseerida. Konteinerit ja sulgurit tuleb hoolikalt visuaalselt kontrollida võimalike kahjustuste suhtes. Kui Holoclar sisemine konteiner on vigastatud, ravimi visuaalne väljanägemine on kahjustatud ja/või selles esineb nähtavaid osakesi, ei tohi ravimit kasutada ja see tuleb tootjale tagastada. Kui isoleeritud kastis jälgitud temperatuur on ettenähtud säilitustingimustest kõrvale kaldunud, pöörduge tootja poole.

Täpsem teave on esitatud teabematerjalides.

Juhusliku kokkupuute korral kasutusele võetavad meetmed

Juhuslikku kokkupuudet Holoclariga tuleb vältida. Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Holoclariga kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Ravimpreparaat sisaldab potentsiaalselt infitseerunud bioloogilist materjali. Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Holoclariga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi 100
41125 Modena
Italia
Telefon: +39 059 2058070
Faks: +39 059 2058115

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/987/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17/02/2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22/02/2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{KK.AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Ravimi ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks on vajalikud järgmised täiendavad meetmed riski minimeerimiseks.

Teabematerjal tervishoiutöötajatele ravimi sobivaks kasutamiseks ja riskide minimeerimiseks, mis käsitleb järgmisi põhielemente:

- patsientide valik;
- patsientide jälgitavus ja tunnusnumbrite kasutamine;
- biopsia, implantatsioon ja järeldravi;
- vastunäidustus bensalkooniumkloriidi sisaldavate silmatilkade kasutamiseks;

- vajadus vältida samaaegset lidokaiini või adrenaliini sisaldavate lokaalanesteetikumide kasutamist;
- glaukoomi ja blefariidi risk;
- kõrvaltoimete kahtlustest teavitamine.

Teabematerjal peab sisaldama samuti nii teabejuhendit kui ka koolitusprogrammi, mis hõlmab ka arstidele pakutud koolitusest arusaamise kontrolli.

Patsientidele ja hooldajatele mõeldud teabematerjalis käsitletakse järgmisi põhielemente:

- vastunäidustus bensalkooniumkloriidi sisaldavate silmatilkade kasutamiseks;
- siirdamisjärgse antibiootikum- ja kortikosteroidravi kõrvaltoimed;
- kõrvaltoimete kahtlustest teavitamine.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

LUKUGA SULETAV KOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Holoclar 79 000...316 000 rakku/cm² eluskoe ekvivalent.

Ex vivo kasvatatud autoloogseid tüvirakke sisaldavad inimese sarvkesta epiteeli rakud.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

See ravimpreparaat sisaldab inimrakke.

Holoclar koosneb läbipaistvast ringikujulisest lehekesest, milles on 300 000 kuni 1 200 000 elujõulist autoloogset inimese sarvkesta epiteeli rakku (79 000...316 000 rakku/cm²), sealhulgas keskmiselt 3,5% (0,4 kuni 16%) limbuse tüvirakku ja tüvirakkudest tuletatud ajutisi võimendavaid ja ajaliselt eristatud rakke, mis on kinnitatud toetavale 2,2 cm diameetriga fibriinkihile ja mida säilitatakse transportsöötmes.

3. ABIAINED

Transportsööde (Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde, mis sisaldab L-glutamiini).
Fibriinalus.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Eluskoe ekvivalent.

Üks konteiner sisaldab 3,8 cm² autoloogset inimese sarvkesta epiteeli, mis on kinnitatud fibriinalusele transportsöötmes.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Implanteerimiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Potentsiaalselt infitseerunud bioloogiline materjal.

Käsitseta ettevaatlikult, vältida loksutamist, alaspidi pööramist ja muud mehaanilist survet.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: päev / kuu / aasta

Kellaaeg: tunnid/minutid (Kesk-Euroopa aeg)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C.

Hoida terasest esmane konteiner tihedalt suletuna, bakteriaalse, seente ja viirustega saastumise eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Mitte steriliseerida.

Mitte kiiritada (nt röntgenkiirtega).

Iga partii saadetakse kontrollitava temperatuuriga soojusisolatsiooniga elundisiirdamiskastis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravimpreparaat sisaldab potentsiaalselt infitseerunud bioloogilist materjali. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100

41125 Modena

Itaalia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/987/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

<Ei kohaldata.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

<Ei kohaldata.>

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KILEKOTT (KOLMANDANE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Holoclar 79 000...316 000 rakku/cm² eluskoe ekvivalent.

Ex vivo kasvatatud autoloogseid tüvirakke sisaldavad inimese sarvkesta epiteeli rakud.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

See ravimpreparaat sisaldab inimrakke.

Holoclar koosneb läbipaistvast ringikujulisest lehekesest, milles on 300 000 kuni 1 200 000 elujõulist autoloogset inimese sarvkesta epiteeli rakku (79 000...316 000 rakku/cm²), sealhulgas keskmiselt 3,5% (0,4 kuni 16%) limbuse tüvirakku ja tüvirakkudest tuletatud ajutisi võimendavaid ning ajaliselt eristatud rakke, mis on kinnitatud toetavale 2,2 cm diameetriga fibriinkihile ja mida säilitatakse transportsöötmes.

3. ABIAINED

Transportsööde (Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde, mis sisaldab L-glutamiini).
Fibriinalus.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Eluskoe ekvivalent.

Üks konteiner sisaldab 3,8 cm² autoloogset inimese sarvkesta epiteeli, mis on kinnitatud fibriinalusele transportsöötmes.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Implanteerimiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Potentsiaalselt infitseerunud bioloogiline materjal.

Käsitseda ettevaatlikult, vältida loksutamist, alaspidi pööramist ja muud mehaanilist survet.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: päev / kuu / aasta

Kellaaeg: tunnid/minutid (Kesk-Euroopa aeg)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C

Hoida esmane terasest konteiner tihedalt suletuna, bakterite, seente ja viirustega saastumise eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda

Mitte steriliseerida

Mitte kiiritada (nt röntgenikiirtega)

Iga partii saadetakse kontrollitava temperatuuriga soojusisolatsiooniga elundisiirdamiskastis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravimpreparaat sisaldab potentsiaalselt infitseerunud bioloogilist materjali. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Itaalia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/987/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Partii nr:

Patsiendi ees- ja perekonnanimi:

Patsiendi sünniaeg:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

<Ei kohaldata.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

<Ei kohaldata.>

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KEERATAVA KORGIGA KONTEINER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Holoclar

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

KUUPÄEV:

TUND: (ajavöönd)

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Müügiloa hoidja: Holostem s.r.l.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Holoclar 79 000...316 000 rakku/cm² eluskoe ekvivalent.

Ex vivo kasvatatud autoloogseid tüvirakke sisaldavad inimese sarvkesta epiteeli rakud.

▼ Sellele ravimile suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma kirurgiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma kirurgiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

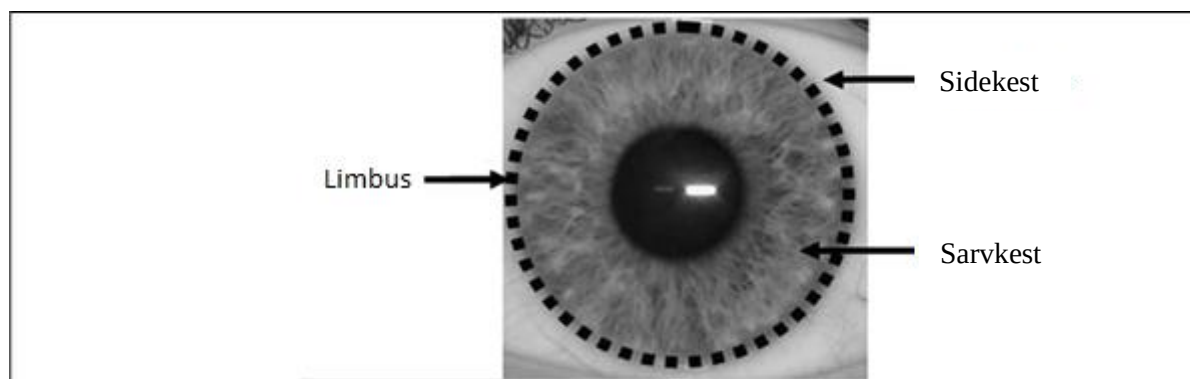
1. Mis ravim on Holoclar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Holoclari saamist
3. Kuidas Holoclari manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Holoclari säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Holoclar ja milleks seda kasutatakse

Holoclar on ravim, mida kasutatakse sarvkesta (silma eesmisel pinnal värvilist vikerkesta kattev läbipaistev kiht) vigastatud rakkude, sealhulgas normaalselt teie silmi tervena hoida aitavate limbuse rakkude asendamiseks.

Holoclar on teie enda rakkude kiht, mida on kasvatatud (*ex vivo* arendatud) teie silma limbusest väikese kirurgilise protseduuriga võetud rakumaterjalist, mida nimetatakse biopsiaks. Iga Holoclari preparaat valmistatakse individuaalselt ning on ette nähtud ainult ühekordseks raviks, kuigi ravi võib korrata. Holoclari valmistamiseks kasutatavaid rakke nimetatakse autoloogseteks limbuse rakkudeks.

- **Autoloogsed** tähendab, et need on teie enda rakud.
- **Limbus** on silma osa. See on silma värvilist keskosa (vikerkesta) ümbritsev ääris. Joonisel on näidatud limbuse asukoht teie silmas.
- Limbus sisaldab **limbuse rakke**, mis tavaliselt aitavad teie silma tervist kaitsta, ja osa neist on **tüvirakud**, mis võivad luua uusi rakke. Need uued rakud võivad asendada teie silma vigastatud rakke.



Holocleri implanteeritakse täiskasvanutele vigastatud silmapinna parandamiseks. Kui silm on füüsilise või keemilise põletuse tõttu tugevalt vigastatud, võib tekkida palju arme ja limbus võib saada vigastatud. Limbuse vigastuse korral normaalne paranemine peatub, mis tähendab, et teie silmakahjustus enam täielikult ei parane.

Kui võtta mõned terved limbuse rakud, võib laboris kasvatada toetaval fibriinkihil, valgulisel toestikul, uue terve koekihi. Kirurg implanteerib seejärel selle koekihi vigastatud sarvkesta, et aidata teie silmal normaalselt paraneda.

2. Mida on vaja teada enne Holocleri saamist

Holocleri ei tohi teile manustada

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või veise seerumi ja hiirte rakkude suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Holocleri saamist pidage nõu oma kirurgiga.

Holocleri valmistatakse individuaalselt teie enda rakkudest, et see teile sobiks, ning seda ei tohi kasutada kellelgi teisel peale teie.

Kui teil on äge silmainfektsioon või silmad on turses ja punetavad (põletikulised), tuleb teie ravi kuni paranemiseni edasi lükata.

Holocleri valmistamisel kasutatakse kahte loomset koostisainet. Üks on veise loote seerum, mis on veisepäritolu ja mida kasutatakse teie rakkude kasvamise soodustamiseks. Teine koostisaine on hiirte teatavat tüüpi inaktiveeritud rakud, mida kasutatakse teie limbuse rakkude kasvatamiseks. Kui olete mõne nimetatud koostisaine suhtes allergiline, ei saa teile seda ravimit manustada (vt eespool lõiku „Teile ei tohi Holocleri manustada“).

Kui teil on silmadega järgmisi probleeme, tuleb need enne selle ravimi kasutamist ravida:

- laugude ebaühtlus;
- silma sidekesta (silmavalge peal olev kaitsekiht) armistumine kahjustusega selle lau sisepinnaga ühenduskohal (võlvi lühenemine);
- silma valutundetus (sarvkesta või sidekesta anesteesia või hüpesteesia);
- sidekesta kasvamine sarvkesta peale (tiibkile);
- raske silmakuivus.

Muud juhtumid, mil Holocleri ei saa kasutada

Isegi kui kirurg on juba võtnud ravimi valmistamiseks vajaliku väikese limbuse rakkude proovi (biopsia), võib juhtuda, et teid ei saa Holoclariga ravida. Nii juhtub, kui biopsia ei ole Holocleri valmistamiseks piisavalt hea kvaliteediga, kui rakke ei saa laboris kasvatada või kui kasvatatud rakud ei vasta kõikidele kvaliteedinõuetele. Teie kirurg teavitab teid sellest.

Lapsed ja noorukid

Seni on ravitud väga väheseid lapsi ja seetõttu on vähe andmeid, kas see ravi on lastel kasutamiseks ohutu ning milline võib olla selle efektiivsus.

Neeru- ja maksahäired

Kui teil on maksa- või neeruhaigus, pidage enne ravi alustamist nõu oma kirurgiga.

Muud ravimid ja Holoclar

Teatavad silmatilgad sisaldavad säilitusainet bensalkooniumkloriidi. See koostisaine hävitab rakke, millest Holoclar koosneb. Ärge kasutage silmatilku, mis sisaldavad bensalkooniumkloriidi ja/või muid säilitusaineid. Pidage nõu arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase, tuleb ravi selle ravimiga edasi lükata.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Holocleri manustatakse silmaoperatsioonina ning see mõjutab teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Seetõttu ärge juhtige autot ega kasutage masinaid pärast Holocleri manustamist teie silma seni, kuni kirurg tunnistab selle teile ohutuks. Järgige hoolikalt tema nõuandeid.

3. Kuidas Holocleri manustatakse

Ainult silmakirurg võib Holocleri välja kirjutada ja haiglas manustada.

Ravi Holoclariga on kaheastmeline protseduur.

1. visiit: biopsia võtmine

Esimesel visiidil võtab kirurg biopsia, s.t eemaldab (teie silmast) väga väikese limbuse rakke sisaldava koetüki. Enne biopsiat annab kirurg teile silmatilku silmas tuimestuse tekitamiseks ja võtab kirurgiliselt biopsia. Seda biopsiat kasutatakse seejärel Holocleri valmistamiseks. Pärast biopsia võtmist määrab kirurg teile antibiootikumikuuri infektsiooni tekkeriski vähendamiseks. Holocleri valmistamiseks kulub mitu nädalat.

2. visiit: Holocleri implanteerimine

Teisel visiidil kirurg:

- tuimestab teie silma;
- eemaldab sarvkesta armistunud pinna;
- asendab selle Holoclariga.

Operatsiooni päeval tuimestab kirurg teie silma ja kinnitab seejärel teie uue sarvkesta serva õmblustega, et Holoclar püsiks paigal. Teie laug teibitakse kolmeks päevaks kinni ja silm on seotud 10 kuni 15 päeva pärast implantatsiooni.

Pärast operatsiooni määratakse teile täieliku paranemise tagamiseks ravimikuur: antibiootikumid infektsiooni riski vähendamiseks ning steroidid turse ja ärrituse vähendamiseks. **Väga** tähtis on võtta kõiki kirurgi määratud ravimeid, sest muidu ei pruugi Holoclar toimida. Lisateavet nende ravimite kohta, mida teile manustatakse, lugege nende ravimite pakendi infolehtedelt.

Kui teil on lisaküsimusi ravi kohta Holoclariga, pidage nõu kirurgiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid tekib silmas, osa neist seoses operatsiooniga või farmakoloogilise raviga. Enamik kõrvaltoimeid on kerged ja kaovad mõne nädala jooksul pärast operatsiooni.

Kõige raskemad kõrvaltoimed on ravi ebaõnnestumisest põhjustatud sarvkesta erosioon ja sarvkesta perforatsioon, mis võivad esineda 3 kuu jooksul pärast Holocleri implanteerimist. Sel juhul võtke ühendust oma kirurgiga.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- veritsemine operatsioonikoha ümbruses, kuhu Holoclar sisestati;
- sarvkesta häired (erosioon);
- silma siserõhu tõus (glaukoom);
- silmavalu;
- sarvkesta põletik;

- silmalaugude põletik (blefariit);
- silmatüsistused operatsiooni tõttu.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100st

- silma häired – silmalau liide, silmade verd täis valgumine, silma turse ja põletik, sarvkesta perforatsioon, õhenemine ja hägusus, silmaärritus, lauääre sissepöördumine, ripsmete sissepoole kasvamine, pupilli laienemine ja pisaravool;
- valgustundlikkus;
- ülekasv implantaadi ümbruses (metaplaasia);
- võõrkehatus silmas;
- sarvkesta infektsioon;
- sidekestapõletik;
- õmbluste katkemine;
- minestamine;
- peavalu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- launaha veritsemine;
- allergiline dermatiit.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma kirurgiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Holoclari säilitatakse

Järgmine teave on ainult arstidele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C ja mitte alla 15 °C.

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Hoida Holoclar kuni operatsioonini kilekotis olevas teraskonteineris. See kaitseb seda bakteriaalse saastumise eest.

Holoclari ei tohi kiiritada ega steriliseerida.

Kuna seda ravimit kasutatakse teie operatsioonil, vastutab ravimi õige säilitamise eest enne kasutamist ja kasutamise ajal ning õige hävitamise eest haigla personal.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Holoclar sisaldab

- Toimeaine on teie silma 300 000...1 200 000 elusrakku, millest keskmiselt 3,5% on tüvirakud. Holoclari üks ruutsentimeeter sisaldab 79 000...316 000 rakku.
- Abiaineid on kaks: üks on fibriin – läbipaistev tugikiht Holoclari terviklikkuse säilitamiseks, ja teine on rakkude säilitamiseks viaali lisatud vedelik, mis sisaldab aminohappeid, vitamiine, sooli ja süsivesikuid – nimetusega Dulbecco modifitseeritud Eagles'i sööde, mis sisaldab L-glutamiini.

Kuidas Holoclar välja näeb ja pakendi sisu

Holoclar on rakkude kiht teie silma implanteerimiseks. Rakke hoitakse elusana väikeses steriilses konteineris. Ravimil on mitmekihiline pakend, mis kaitseb ravimit bakterite eest ja

tagab Holoclari säilimise stabiilsel temperatuuril 36 tunni jooksul, kui konteinerit säilitada toatemperatuuril (15 °C...25 °C).

Igas pakendis on individuaalne raviannus, millest piisab teie sarvkesta katmiseks.

Müügiloa hoidja ja tootja

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100

Modena 41125

Italia

Telefon: +39 059 2058070

Faks: +39 059 2058115

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Holoclari tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravim sisaldab inimese sarvkestaepiteeli rakke. Holoclari käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseelne ettevalmistus

Holoclar on uudne ravim, mis on valmis implanteerimiseks.

Holoclari peab manustama sobiva väljaõppe ja kvalifikatsiooniga kirurg.

Manustamine

Implantatsioon

Holoclar on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Holoclari ei tohi manustada, kui ravimimärgiste teave ja partiinumber ei vasta patsiendi isikule.

Holoclar tuleb manustada aseptilistes tingimustes koos limbuse peritoomia, sidekesta õõnestamise ja sarvkesta fibrovaskulaarkoe sisselõikega defekti aluspõhja ettevalmistamiseks. Järgmisena paigaldatakse kasvatatud kude õõnestatud sidekesta alla. Vahelehe servad lõigatakse õigesse suurusesse ja serv kaetakse sidekestaga, tehes 2 või 3 õmblust vikrüül- või siidniidiga 8/0 kahjustuse füüsiliseks sulgemiseks ja implantaadi kinnitamiseks. Silmalaud hoitakse vahelehe kohal suletuna Steri-Stripi teibiga.

Holoclari implanteeritakse üldjuhul paikse retro- või parabolbaarne anesteesiaga. Kirurg võib otsustada kasutada järgnevalt ka muid anesteesia protseduure, välja arvatud lokaalanesteesia lidokaiiniga või adrenaliini sisaldavate anesteetikumidega.

Holoclari samaaegne kasutamine bensalkooniumkloriidi ja/või muid säilitusaineid sisaldavate silmatilkadega ei ole soovitatav.

Holoclaril manustamise protseduur hõlmab antibiootikumide ja kortikosteroidide kasutamist. Pärast implantatsiooni tuleb rakendada paikset ja süsteemset põletikuvastast ja profülaktilist antibiootikumravi.

Implantatsioonile peab järgnema sobiva ajakavaga järelkontroll.

Juhusliku kokkupuute korral kasutusele võetavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Holoclariga kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Holoclariga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.