

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Holoclar 79 000–316 000 solua/cm² 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/cm²) 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 mm² 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/cm², mikä vastaa 1 cm² valmistetta/cm² 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

On vain vähän tietoja Holoclar-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Implantointiin.

Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Holoclar-valmisteen etiketissä ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja.

Holoclarin käyttöön liittyvien toimenpiteiden tarkat tekniset ohjeet annetaan koulutusmateriaalissa.

Kudosnäyte

Holoclarin valmistamista varten tarvitaan kudosnäyte, jossa otetaan 1–2 mm² 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 hyväksytyn käyttöaiheen mukaisesti. Se on implantoitava aseptisesti: limbus irrotetaan sidekalvon reunasta, sidekalvoa irrotetaan ja sarveiskalvon fibrovaskulaarikudos poistetaan niin, että muodostuu alusta siirteelle. Seuraavaksi viljelty kudos 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, lukuun ottamatta paikallisesti käytettävän lidokaiinin tai adrenaliinia sisältävien puudutusaineiden käyttöä.

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 on seurattava implantoinnin jälkeen asianmukaisen seurantaohjelman mukaisesti.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Holoclar-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Jäljitettävyyksvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Holoclar on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Holoclar-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä olevat tiedot ja eränumero eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Yliherkkyysreaktiot

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).

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Holoclar voi sisältää mahdollisesti infektioitunutta biologista materiaalia. Vaikka testeillä tarkistetaan, että Holoclar on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Holoclar-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektiioireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Toimenpiteiden ajoituksen määrittämiseksi sekä Holoclar-valmisteen muodostavan elävän kudoksen sisältämien kantasolujen asianmukaisen tarttumisen ja kasvun mahdollistamiseksi potilas on arvioitava huolellisesti ottaen huomioon paitsi potilaan kliininen tarve myös haavapedin biologiset ja patofysiologiset muutokset. Samanaikaiset leikkaukset on jätettävä pois tai niiden ajankohtaa on jouduttava tai lykättävä suhteessa Holoclar-valmisteen implantointiin.

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 on korjattava ennen Holoclarin implantointia.

Paikallisesti käytettävän lidokaiinin tai adrenaliinia sisältävien puudutusaineiden käyttöä on vältettävä kaikkien Holoclar-hoidon vaiheiden aikana.

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

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

Holoclar-siirrännäisen implantoinnin yhteydessä käytetään antibiootteja ja kortikosteroideja (ks. kohta 4.2). Lääkärin tulee lukea asianmukaiset turvallisuustiedot näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Paikallisesti käytettävän lidokaiinin tai adrenaliinia sisältävien puudutusaineiden käyttöä on vältettävä, koska ne heikentävät kantasoluryhmien muodostumista.

Bentsalkoniumkloridia ja/tai muita säilytysaineita sisältäviä silmätippoja on vältettävä. Bentsalkoniumkloridi (kuten muutkin kvaternaariset ammoniumyhdisteet) on sytotoksinen, joten tätä säilytysainetta sisältävät silmätipat voivat vahingoittaa sarveiskalvon epiteeliä, etenkin implantointitoimenpiteen aikana paljastuvaa proliferatiivista tyvikerrosta. 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 siirtää myöhempään ajankohtaan, ja potilaan pitää noudattaa hoitavan lääkärin antamia ohjeita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimmat haittavaikutukset ovat sarveiskalvon kantasolujen huonoon tarttumiseen 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. Yleisimmät kirurgiseen toimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset olivat silmän kipu (4,0 %), sarveiskalvon epiteelin vaurio (3,4 %) ja sidekalvon verenvuoto (2,2 %). Sidekalvon verenvuotoa esiintyi lähinnä ensimmäisenä kirurgisen toimenpiteen jälkeisenä päivänä, ja se oli useimmissa tapauksissa lievää ja loppui muutamassa päivässä ilman hoitoa.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Holoclar-siirännäisen saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

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.

MedDRA Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Sarveiskalvon infektio, sidekalvotulehdus	Melko harvinainen
Hermosto	Vasovagaalinen pyörtyminen, päänsärky	Melko harvinainen
Silmät	Sidekalvon verenvuoto, silmän verenvuoto, sarveiskalvon epiteelin vaurio, sarveiskalvon abraasio/eroosio, glaukooma / kohonnut silmänpaine, sarveiskalvotulehdus / haavainen sarveiskalvotulehdus, luomitulehdus, silmän kipu	Yleinen
	Sidekalvon kiinnike, sidekalvon granulooma, sidekalvon hyperemia, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon perforaatio, sarveiskalvon ohentuminen, sarveiskalvon samentuma, sarveiskalvon hypertrofia, silmätulehdus, hyfeema, silmän ärsytys, valonarkuus, entropium, trikiaasi, mydriaasi, kyynelvuodon lisääntyminen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihonalainen verenvuoto, allerginen ihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Implantaatin metaplasia, implantointikohdan ekstrasvasaatio, vierasesineen tunne silmässä	Melko harvinainen

Vammat ja myrkytykset	Silmäleikkauksen komplikaatio	Yleinen
	Siirteen tarttumisen epäonnistuminen, ompeleiden repeäminen, pitkittyvä sarveiskalvon epiteelin vaurio, toimenpiteeseen liittyvä oksentelu	Melko harvinainen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Silmän kipu (4,0 %) ja sarveiskalvon epiteelin vaurio (3,4 %) olivat yleisimmät kirurgiseen toimenpiteeseen liittymättömät haittavaikutukset. Glaukooma (1,9 %) oli yleisin kortikosteroidihoitoon liittyvä haittavaikutus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Glaukoomailmoitukset sisälsivät silmänpaineeseen liittyviä haittavaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Holoclarin turvallisuudesta enintään 5-vuotiaille lapsille ei ole tietoja, ja tietoja 6–17-vuotiaista potilaista on vain vähän. Tutkimuksissa HLSTM01 (ikä 13, 14 ja 16 vuotta), HLSTM02 (ikä 8 ja 14 vuotta) ja HOLOCORE (ikä 6–13 vuotta) mukana olleiden pediatristen potilaiden haittavaikutukset eivät eronneet aikuisväestön haittavaikutusprofiilista.

Iäkkäät

Iäkkäistä (n = 16, > 65 vuotta) tai hyvin iäkkäistä (n = 4, 75–84 vuotta) potilaista on vain vähän tietoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 monistua symmetrisesti ja asymmetrisesti ja siten 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 ja turvallisuutta on arvioitu kolmessa retrospektiivisessä, tapaussarjatutkimuksena toteutetussa, ei-satunnaistetussa, ei-kontrolloidussa tutkimuksessa (HLSTM01, HLSTM02 ja HLSTM04), joissa kerättiin kaikki saatavilla olevat kliiniset tiedot kaikista hoitoa saaneista potilaista enimmillään 10 vuoden ajalta. Holoclar-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on lisäksi arvioitu prospektiivisessä, interventionaalisessa, monikansallisessa, avoimessa, ei-kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (HLSTM03 tai HOLOCORE), joka käsitti yhteensä 80 potilasta, sekä tutkimuksen pitkäaikaisessa jatko-osassa (HOLOCORE FOLLOW-UP tai HOLOCORE-FU).

Pivotaalitutkimus HLSTM01 oli monikeskus- ja tapaussarjatutkimuksena toteutettu, ei-kontrolloitu, ei-satunnaistettu, retrospektiivinen kliininen tutkimus, jossa arvioitiin Holoclar-valmisteen tehoa ja turvallisuutta 106 potilaalla (tutkimus HLSTM01), jotka olivat kumpaakin sukupuolta ja joilla oli silmän palovammasta johtuva keskivaikea tai vaikea limbuksen kantasolujen puutos. Keskivaikeaksi tai vaikeaksi limbuksen kantasolupuutteenä 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 implantointia 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 puuttunut) 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).

Pivotaalitutkimus HOLOCORE oli monikansallinen, prospektiivinen, avoin, ei-kontrolloitu, interventionaalinen kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Holoclar-valmisteen tehoa ja turvallisuutta sarveiskalvon epiteelin rekonstruktiossa potilailla, joilla oli silmän palovammasta johtuva keskivaikea tai vaikea limbuksen kantasolujen puutos. Tutkimukseen otettiin yhteensä 76 aikuista ja 4 pediatria potilasta, jotka olivat kumpaakin sukupuolta. Pediatriset potilaat otettiin mukaan turvallisuuden arvioimista varten.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden siirtoleikkaus oli onnistunut 12 kuukautta ensimmäisen hoidon jälkeen. Riippumattomat arvioijat arvioivat siirtoleikkauksen onnistuneeksi 2D-kuvien perusteella yhden vuoden jälkeen ensimmäisestä hoidosta 41 %:lla niistä aikuisista potilaista, joiden tulokset olivat arvioitavissa. Pinnallisten uudissuonten muodostumisen aste aleni 57,8 %:lla potilaista saman ajanjakson aikana.

Niiden potilaiden osuus, joiden siirtoleikkaus onnistui ja jotka saavuttivat muita parannuksia tutkimuskeskusten tutkijoiden suoran instrumenteilla suoritettua ja kliinisen arvioinnin perusteella, oli suurempi kuin riippumattomien arvioijien kuvien perusteella arvioima osuus. Tutkimuskeskusten tutkijat pitivät yleistä hoitotulosta onnistuneena 77,0 %:lla potilaista, ja 82 %:lla potilaista ei havaittu epiteelivaurioita.

Lisäksi riippumattomien arvioijien arvioima siirtoleikkauksen onnistumisprosentti oli suurempi Global Consensus -suosituksia noudatettaessa; niiden perusteella hoito onnistui 50,9 %:lla potilaista. Limbuksen kantasolujen puutoksen luokituksen parantumisen esiintyvyys oli vastaavasti suurempi Global Consensus -suositusten perusteella (60,9 %) kuin neljännesmenetelmää käytettäessä (pinnallisten uudissuonten muodostumisen aste aleni riippumattomien arvioijien mukaan 57,8 %:lla potilaista).

Viimeiselle tutkimuskäynnille osallistuneista potilaista 82 %:lla ei havaittu epiteelivaurioita, 49,2 %:lla limbuksen verekyys oli normaali ja 44,3 %:lla sarveiskalvon herkkyys oli normaali. Limbuksen kantasolujen puutoksen pitkäaikaiset oireet olivat lievittyneet, 75,4 %:lla potilaista ei esiintynyt kirvelyä, ja 78,7 % ilmoitti olevansa kivuttomia. Yleinen näkökyky oli parantunut lasella korjatun näöntarkkuuden (BCVA) perusteella tilastollisesti merkitsevästi kaikkina mittausajankohtina ($p < 0,001$), ja yleinen terveys säilyi yleisesti ottaen ennallaan.

Potilaat, joiden Holoclar-siirrännäisen tarttuminen oli onnistunut HOLOCORE-tutkimuksen päättyessä (hoitotulos yhden vuoden jälkeen Holoclar-valmisteeseen implantoinnista), siirtyivät HOLOCORE-FU-tutkimukseen, jonka tarkoitus oli varmistaa Holoclar-valmisteeseen implantoinnin pitkäaikainen turvallisuus ja siedettävyyden sekä vahvistaa hoidon hyöty enintään kuuden vuoden ajan hoidon jälkeen. Teho säilyi koko seurantajakson ajan; hoidon onnistumisprosentti oli vähimmillään 60 % yhden vuoden jälkeen siirtoleikkauksesta (HOLOCORE-FU-tutkimuksen päivä 1) ja enimmillään 100 % kuusi vuotta siirtoleikkauksen jälkeen (HOLOCORE-FU-tutkimuksen päivä 1 800). Pitkäaikaisen turvallisuuden ja siedettävyyden arvioinnissa yhdistettiin päätutkimuksen ja jatkotutkimuksen aikana esiintyneet haittapahtumat, jotta myös pidemmällä seurantajaksolla havaittavat mahdolliset turvallisuusongelmat voitaisiin tunnistaa. Jatkotutkimuksessa ei esiintynyt uusia vaikeita haittapahtumia. Sen aikana raportoitiin yksi Holoclar-hoitoon liittyvä sarveiskalvon samentuman tapaus.

Potilailla, joille oli tehty keratoplastia, sarveiskalvon siirtoleikkauksen onnistumisprosentti kaksi vuotta Holoclar-valmisteeseen implantoinnin jälkeen oli 85,7 % ($n/N = 12/14$), kun arviointi perustui neljännesmenetelmään, ja 93,3 % ($n/N = 14/15$), kun onnistumisprosentti perustui tutkijan yleiseen kliiniseen arvioon.

Tutkimustulokset osoittivat myös Holoclar-valmisteella tehdyn autologisten viljeltyjen limbuksen kantasolujen siirron (ACLSCT) ja keratoplastian synergistisen vaikutuksen limbuksen kantasolujen puutoksen hoidossa.

Läkkäät

HLSTM01-tutkimuksessa oli mukana yhteensä seitsemän potilasta (6,7 % tutkimuksen potilasjoukosta), joiden ikä oli tutkimuksen alkaessa vähintään 65 vuotta. Tutkimukseen HLSTM02 otettiin alun perin seitsemän potilasta (24,1 %), ja kuusi potilasta (8,2 %) osallistui HOLOCORE-tutkimukseen. Vaikka tutkittavien lukumäärä oli vähäinen, hoidon onnistumisprosentti ja teho näissä tutkimuksissa oli samaa luokkaa kuin hoidetuilla potilailla yleensä.

HOLOCORE-FU-tutkimuksessa kerätyt pitkän aikavälin tiedot vahvistivat Holoclar-hoidon turvallisuuden, sillä hoitoon liittyviä haittatapahtumia ei esiintynyt samalla kun hoidon teho säilyi ennallaan. Pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa seuratuista neljästä potilaasta kahden potilaan hoitotulos oli onnistunut: yhden potilaan HOLOCORE-tutkimuksessa saavuttama onnistunut hoitotulos säilyi, ja yhden potilaan hoitotulos onnistui keratoplastian jälkeen. Kahden muun joukosta, joiden hoito epäonnistui sarveiskalvon neljänneksen uudissuonimuodostuksen mittauksen perusteella, toinen arvioitiin onnistuneeksi tutkijan kliinisen arvion perusteella, ja lopullinen onnistumisaste tutkijan kokonaisarvion perusteella oli siten 75 %.

Pediatriset potilaat

HLSTM01- ja HLSTM02-tutkimuksiin otettiin yhteensä viisi 8–17-vuotiasta potilasta.

Haittavaikutusprofiili näillä pediatrisilla potilailla ei eronnut aikuisväestön haittavaikutusprofiilista.

HOLOCORE-tutkimukseen otettiin neljä 6–13-vuotiasta potilasta (kaksi poikaa ja kaksi tyttöä). Näitä muutamaa potilasta ei sisällytetty tehon analyysiin, mutta kaikkien parametrien perusteella teho näillä potilailla oli samaa luokkaa kuin hoidetuilla potilailla yleensä. Pediatrisilla potilailla esiintyi yhteensä 12 haittatapahtumaa, joista yhtäkään ei pidetty vakavana, ja kahden katsottiin mahdollisesti liittyvän Holoclar-valmisteen implantointiin kuuluvaan kirurgiseen toimenpiteeseen, mutta ei itse Holoclar-valmisteseen.

HOLOCORE-FU-tutkimukseen osallistuneista kahdesta pediatrisesta potilaasta (iältään 6 ja 13 vuotta) kerätyt pitkän aikavälin tiedot vahvistivat Holoclar-hoidon turvallisuuden, sillä hoitoon liittyviä haittatapahtumia ei esiintynyt. Tehoa koskeva hoitotulos näillä potilailla epäonnistui, mikä vahvisti potilaiden negatiivisen tuloksen HOLOCORE-tutkimuksessa yhden vuoden seurannan jälkeen. Kahdesta muusta HOLOCORE-tutkimukseen osallistuneesta pediatrisesta potilaasta, joiden hoitotulos yhden vuoden jälkeen oli onnistunut mutta jotka eivät osallistuneet jatkotutkimukseen, ei saatu pitkän aikavälin tietoja.

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 normaaleja sarveiskalvon kerrostuneen epiteelin kerroksia eivätkä siirry sidekalvoon tai alaspäin, eivätkä tunkeudu silmän basaalisolurakenteisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliiniset turvallisuustiedot rajoittuivat ihmisen autologisten soluviljelmien *in vitro* -tuumorigeenisuustutkimuksiin. Näihin tutkimuksiin kuuluivat solujen karyotyyppi, ankkuroinnista riippumaton kasvu (solujen kasvu pehmeällä agarilla) ja kasvutekijästä riippuvainen proliferaatio. *In vitro* -tutkimuksissa ei todettu ankkuroinnista tai kasvutekijästä riippumatonta kasvua, karyotyypin poikkeavuutta tai immortalisaatiotapahtumia, jotka viittaisivat tuumorigeeniseen potentiaaliin.

Holoclarin turvallisuus on osoitettu kahdesta retrospektiivisestä kliinisestä tutkimuksesta saaduilla tuloksilla.

Konventionaalisia non-kliinisiä lisääntymistutkimuksia ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole katsottu autologisia aikuisen soluja sisältävän valmisteen ominaisuuksien ja kliinisen käyttötarkoituksen perusteella tarpeellisiksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuljetuselatusaine (Dulbecon Modified Eagles -elatusaine, johon on lisätty L-glutamiinia) Fibriinitukirakenne.

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 Kestoaika

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 (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Holoclar toimitetaan yhtenä kerta-annoksena kierrekorkilla suljetussa säilytysastiasia. Säilytysastia sisältää 3,8 cm² autologista ihmisen sarveiskalvon epiteeliä, joka on kiinnitetty fibriinitukirakenteeseen 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 hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Holoclar on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää biologista materiaalia. Holoclar-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

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 valmisteessa näkyy hiukkasia, valmistetta ei saa käyttää ja se täytyy palauttaa

valmistajalle. Jos lämpöeristetyin laatikon lämpötila poikkeaa säilytysolosuhteista, ota yhteyttä valmistajaan.

Katso lisätietoja koulutusmateriaalista.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahingossa tapahtuvaa altistumista Holoclar-valmistelle on vältettävä. Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Holoclar-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia. Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa *Holoclar*-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Holostem 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: 22/02/2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <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**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Holostem 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 sovittujen 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 jäljitettävyyys ja tunnistamisen käyttö
- kudoksenäyte, implantaatti ja jälkihoito
- vasta-aiheinen bentsalkoniumkloridia sisältävien silmätippojen käyttö

- paikallisesti käytettävän lidokaiinin tai adrenaliinia sisältävien puudutusaineiden käyttöä on vältettävä
- glaukooman ja luomitulehduksen riski
- 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
- epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VETOKETJULLA SULJETTAVA PUSSI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Holoclar 79 000–316 000 solua/cm² kudostavastine, 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/cm²) 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

Kudostavastine, elävä.

Jokainen säilytysastia sisältää 3,8 cm² 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 lääke sisältää mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Holosten 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/cm² kudostavastine, 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/cm²) 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

Kudostavastine, elävä.

Jokainen säilytysastia sisältää 3,8 cm² 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 lääke sisältää mahdollisesti infektoitunutta biologista materiaalia. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN 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 TUOTEKOODIT

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Holostem s.r.l.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Holoclar 79 000–316 000 solua/cm² kudostavastine, elävä

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

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

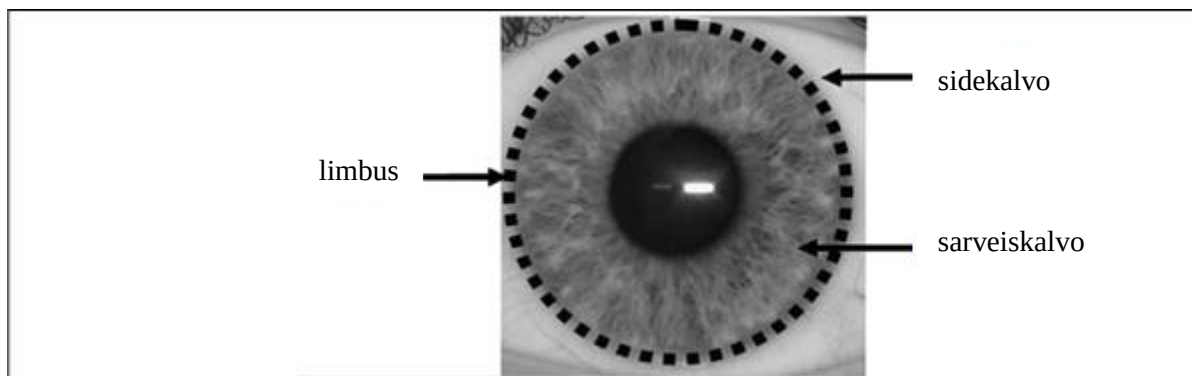
1. Mitä Holoclar on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Holoclar-valmistetta
3. Miten Holoclar-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Holoclar-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Holoclar on ja mihin sitä käytetään

Holoclar on lääke, jolla korvataan sarveiskalvon (kirkas kalvo iiriksen eli värikalvon 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 kudostäytteen 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 värikalvoa (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 kudosterroksen 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 nautan 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 nautan 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 on vain vähän tietoja siitä, onko hoito 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 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 imetät, 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.

Leikkauispäivänä 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 leikkaavan lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Useimmat haittavaikutukset kohdistuvat silmään, ja jotkin niistä johtuvat toimenpiteestä tai siihen liittyvästä lääkehoidosta. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä ja häviävät toimenpiteen jälkeen muutamassa viikossa.

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

Yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

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

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- silmän häiriöt – silmäluomien tahmeus, verestävät silmät, silmän turpoaminen ja tulehtuminen, sarveiskalvon puhkeaminen, ohentuminen ja samentuminen, silmän ärsytys, silmäluomen sisään kääntyminen, ripsien kasvu sisäänpäin, mustuaisen laajentuminen ja kyynelvuoto
- valoherkkyys
- liikakasvu siirrännäisen ympärillä (metaplasia)
- vierasesineen tunne silmässä
- sarveiskalvon infektiot
- sidekalvotulehdus
- ompeleiden pettäminen
- pyörtyminen
- päänsärky
- pahoinvointi
- oksentelu
- silmäluomen ihon verenvuoto
- allerginen ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä leikkaavalle 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. Holoclar-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä alle 25 °C tai yli 15 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä Holoclar teräksisessä säilytysastiasa 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.
- Valmistuksessa on kaksi apuainetta: fibriini (kirkas tukirakenne, joka pitää Holoclarin koossa) ja solujen säilyttämiseen injektioapullossa tarkoitettu neste, joka sisältää aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja (Dulbeccan Modified Eagles -elatusaine, johon on lisätty L-glutamiinia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Holoclar on silmään asetettavaksi siirteeksi kasvatettu solukerros. Solut pidetään elossa pienessä steriilissä säilytysastiassa. Lääkkeen pakkauksessa on useita kerroksia, jotka suojaavat lääkettä bakteereilta ja varmistavat, että Holoclar pysyy tasaisessa lämpötilassa 36 tuntia, kun sitä säilytetään huoneenlämmössä (15–25 °C).

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Holoclar on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja. Holoclar-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

Holoclar on pitkälle kehitetyssä hoidossa käytettävä lääke, joka on valmis implantoitavaksi. Holoclar-valmisteen antajan täytyy olla silmäkirurgiaan perehtynyt erikoislääkäri.

Antaminen

Implantointi

Holoclar on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Holoclar-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä olevat tiedot ja eränumero eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Holoclar on implantoitava aseptisesti: limbus irrotetaan sidekalvon reunasta, sidekalvoa irrotetaan ja sarveiskalvon fibrovaskulaarikudos poistetaan niin, että muodostuu alusta siirteelle. Seuraavaksi viljelty kudos 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 parabulbaarisessa puudutuksessa. Muita puudutustapoja voidaan käyttää leikkaavan lääkärin harkinnan mukaan, lukuun ottamatta paikallisesti käytettävän lidokaiinin tai adrenaliinia sisältävien puudutusaineiden käyttöä.

Holoclar-siirrännäisen samanaikaista käyttöä bentsalkoniumkloridia ja/tai muita säilytysaineita sisältävien silmätippojen kanssa ei suositella.

Holoclar-siirrännäisen implantoinnin yhteydessä käytetään antibiootteja ja kortikosteroideja. Implantoinnin jälkeen on annettava asianmukainen paikallinen ja systeeminen tulehdusta ehkäisevä hoito sekä profylaktinen antibioottihoito.

Tilannetta on seurattava implantoinnin jälkeen asianmukaisen seurantaohjelman mukaisesti.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Holoclar-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Holoclar-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.