

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Holoclar 79 000 - 316 000 šūnas/cm² dzīvo audu ekvivalents

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Ex vivo audzētas autologās cilvēka radzenes epitēlija šūnas, kas satur cilmes šūnas (*Ex vivo* expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells).

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Holoclar ir caurspīdīga, cirkulāra plātne no 300 000 līdz 1 200 000 dzīvotspējīgām autologām cilvēka radzenes epitēlija šūnām (79 000 – 316 000 šūnas/cm²), ieskaitot vidēji 3,5 % (0,4 līdz 16 %) limbālo cilmes šūnu un no cilmes šūnām atvasināto pārejošās dalīšanās šūnu un termināli diferencēto šūnu, kas piesūtinātas balstošajam fibrīna slānim 2,2 cm diametrā un uzturētas transporta barotnē. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dzīvo audu ekvivalents.
Caurspīdīga, cirkulāra plātne.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vidēji smagas vai smagas pakāpes limbālo cilmes šūnu deficīta (to raksturo virspusēja radzenes neovaskularizācija vismaz divos radzenes kvadrantos ar centrālās zonas iesaisti un ievērojami samazinātu redzes asumu) ārstēšana pieaugušiem pacientiem, ja bojājums ir vienpusējs vai abpusējs un iegūts fizikālu vai ķīmisku apdegumu rezultātā. Lai veiktu biopsiju, nepieciešams vismaz 1 - 2 mm² nebojātu limba audu.

4.2. Devas un ievadīšanas metode

Holoclar drīkst ievadīt atbilstoši apmācīts un kvalificēts ķirurgs un tikai slimnīcas apstākļos.

Devas

Šīs zāles ir paredzētas tikai autologai lietošanai.

Lietoto šūnu daudzums ir atkarīgs no radzenes virsmas laukuma (cm²).

Katrs sagatavotais Holoclar satur individuālu ārstēšanas devu ar pietiekamu šūnu skaitu, lai pārklātu visu radzenes virsmu. Ieteicamā Holoclar deva ir 79 000 – 316 000 šūnas/cm², kas atbilst 1 cm² līdzekļa uz cm² defekta. Katrs sagatavotais Holoclar ir paredzēts vienai ārstēšanas reizei. Ārstēšanu var atkārtot, ja pēc ārstējošā ārsta uzskatiem tas ir nepieciešams.

Pēc lietošanas jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla un pretiekaisuma terapija saskaņā ar ārsta norādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Dati par Holoclar lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Ieteikumus par devām nav iespējams sniegt (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Aknu un nieru darbības traucējumi

Dati par Holoclar lietošanu pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Dati par Holoclar drošumu un efektivitāti, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, ir ierobežoti. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Ievadīšanas veids

Implantācijai.

Pirms ievadīšanas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Holoclar marķējuma un pievienotajā dokumentācijā.

Pilns tehniskais procedūru apraksts saistībā ar Holoclar lietošanu ir norādīts apmācības materiālā.

Biopsija

Holoclar ražošanai jāveic biopsija, un tai nepieciešams 1 – 2 mm² nebojātu limba audu. Biopsiju veic lokālā anestēzijā. Vispirms veic acs virsmas skalošanu ar sterilu, balansētu sāļu šķīdumu acs irigācijai, kam seko konjunktīvas atdalīšana no limba, lai atklātu radzenes paraugu paņemšanas vietu. Veic 2 x 2 mm griezienu biopsijas materiāla paņemšanai. Biopsijas materiālu ievieto sterilā mēģenē, kas satur transporta barotni. Ražotājam jāsaņem biopsijas materiāls 24 stundu laikā pēc tā iegūšanas.

Pēcbiopsijas ārstēšana

Pēc biopsijas jāuzsāk atbilstoša profilaktiska antibakteriāla terapija.

Dažos gadījumos pacienta limbālās cilmes šūnas var būt nepavairojamas vai arī nav iespējams sasniegt ražošanas kritērijus sliktas biopsijas kvalitātes, pacienta raksturojuma vai ražošanas neveiksmes dēļ. Tādējādi var gadīties, ka Holoclar nav iespējams piegādāt. Ķirurgs tiks informēts iespējami agrāk, lai varētu izvēlēties pacientam alternatīvu ārstēšanu.

Implantācija

Holoclar ir paredzēts tikai autologai limbālo cilmes šūnu reģenerācijai, atbilstoši apstiprinātai terapeitiskai indikācijai, un to var lietot aseptiskos apstākļos kopā ar limbālo peritomiju, atdalot konjunktīvu un izgriežot radzenes fibrovaskulāros audus, lai sagatavotu defekta gultni. Pēc tam jāveic kultivēto audu ievietošana zem paceltās konjunktīvas. Liekais materiāls tiek nolīdzināts un ievietošanas vietu pārklāj ar konjunktīvu, uzliekot 2 vai 3 vikrila vai zīda 8/0 šuves, lai slēgtu bojājuma vietu un nostiprinātu implantu. Plakstiņus tur aizvērtus pār implantācijas vietu ar Steri-Strip plāksteri.

Holoclar implantāciju lielākoties veic lokālā retrobulbārā vai parabulbārā anestēzijā. Pēc ķirurga ieskatiem var veikt arī citas anestēzijas procedūras, kurās kā vietējo anestēziju neizmanto lidokaīnu vai anestēzijas līdzekļus, kuru sastāvā ir adrenalīns.

Ārstēšana pēc operācijas

Pēc implantācijas jāuzsāk atbilstošs lokālās un sistēmiskās pretiekaisuma un profilaktiskās antibakteriālās terapijas kurss.

Ieteicams šāds režīms: 100 mg doksiciklīna tabletes divas reizes dienā (vai 500 mg amoksicilīna divas reizes dienā) un prednizons iekšķīgi dienas devā 0,5 mg/kg (līdz maksimālajai 25 mg devai) jālieto 2 nedēļas no operācijas dienas. Pēc 2 nedēļām sistēmiska antibakteriāla ārstēšana jāpārtrauc un prednizona dienas deva jāsamazina līdz 0,25 mg/kg (maksimāli 12,5 mg) dienā 1 nedēļu, pēc tam vēl nedēļu deva jāsamazina līdz 0,125 mg/kg (maksimāli 5,0 mg) dienā un pēc tam ārstēšana jāpārtrauc.

Divas nedēļas pēc operācijas jāuzsāk lokāla ārstēšana ar kortikosteroīdiem: 0,1 % deksametazona acu pilieni bez konservantiem, 1 pilieni trīs reizes dienā 2 nedēļas, pēc tam deva jāsamazina līdz 1 pilienam divas reizes dienā 1 nedēļu un pēc tam vēl nedēļu jālieto pa 1 pilienam dienā. Nepārejoša acs iekaisuma gadījumā lokālo kortikosteroīdu terapiju var pagarināt.

Pēc implantācijas jāuzsāk atbilstošs novērošanas režīms.

Sīkākus norādījumus par Holoclar sagatavošanu, pasākumiem, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā, un likvidēšanu, skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai pret liellopu serumu un peļu 3T3-J2 šūnām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Autologa lietošana

Holoclar ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Holoclar nedrīkst ievadīt, ja informācija zāļu marķējumā un sērijas numurs neatbilst pacienta identitātei.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Holoclar satur letāli apstarotus peļu 3T3 fibroblastu šūnas un var saturēt fetālā liellopu seruma pēdas. Pacientus ar zināmu paaugstinātu jutību pret pelēm vai fetālo liellopu serumu nedrīkst ārstēt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Infekcijas ierosinātāju pārņemšana

Holoclar var saturēt potenciāli inficētu bioloģisko materiālu. Lai gan Holoclar tiek pārbaudīta sterilitāte un mikoplazma, pastāv infekcijas ierosinātāju pārņemšanas risks. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada Holoclar, ir jānovēro pacienti, vai pēc ārstēšanas nerodas infekciju pazīmes un simptomi, un, ja nepieciešams, jānodrošina attiecīga ārstēšana.

Piesardzība lietošanā

Jāveic rūpīgs pacienta novērtējums, ņemot vērā ne tikai kandidāta klīniskās vajadzības, bet arī bioloģiskās un patofizioloģiskās izmaiņas brūces gultnes vidē, lai noteiktu jebkuras procedūras veikšanas laiku un nodrošinātu pareizu Holoclar cilmes šūnu iedzīvošanos un augšanu. Ķirurģiskās procedūras, kas noris vienlaicīgi ar Holoclar implantāciju, ir jāatceļ, jāparedz iepriekš vai jāatliek uz vēlāku laiku.

Nepareiza plakstiņu forma, konjunktīvas sarētošanās ar velves saīsināšanos, radzenes anestēzija un/vai konjunktīvas anestēzija vai smaga hipoestēzija, konjunktīvas spārņveida plēve un smagas pakāpes sausās acs sindroms var radīt komplikācijas ārstēšanas procesā. Pirms Holoclar implantācijas vajadzētu labot esošās acu problēmas.

Jebkurā ārstēšanas posmā ar Holoclar jāizvairās no lokālā lidokaīna vai adrenalīnu saturošu anestēzijas līdzekļu lietošanas.

Pacientiem ar akūtu acs iekaisumu vai infekciju procedūra jāatliek līdz dokumentētai atveseļošanai, jo iekaisums var traucēt ārstēšanas efektivitāti.

Holoclar vienlaicīga lietošana ar acu pilieniem, kas satur benzalkonija hlorīdu un/vai citus konservantus, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Holoclar implantācijas procedūra ietver antibiotisko līdzekļu un kortikosteroīdu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar attiecīgo drošuma informāciju ārstiem ir jāiepazīstas šo zāļu aprakstos.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāizvairās no vienlaicīgas lokālā lidokaīna vai adrenalīnu saturošu anestēzijas līdzekļu lietošanas, jo tie samazina koloniju veidošanas efektivitāti.

Jāizvairās lietot acu pilienus, kas satur benzalkonija hlorīdu un/vai citus konservantus. Benzalkonija hlorīds (kā arī citi kvartārā amonija savienojumi) ir citotoksisks, un šo konservantu saturoši acu pilieni var kaitēt radzenes epitēlijam, jo īpaši proliferatīvajam bazālajam slānim, kas tiek pakļauts iedarbībai implantācijas procedūras laikā. Jāizvairās arī no citu citotoksisku līdzekļu lietošanas.

Nav ziņots par mijiedarbību starp Holoclar un pēcbiopsijas/pēcoperācijas ārstēšanu, kas aprakstīta 4.2. apakšpunktā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Holoclar lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Nav pieejami reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Holoclar lietošanas grūtniecības laikā, jo pēc operācijas nepieciešama farmakoloģiska ārstēšana.

Barošana ar krūti

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Holoclar implantācijas barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Klīnisko pētījumu dati par Holoclar ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Holoclar implantācijas procedūra prasa ķirurģisku iejaukšanos, tāpēc tā būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šī iemesla dēļ pēc ārstēšanas ar Holoclar nepieciešams atlikt transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu un pacientiem jāievēro ārstējošā ārsta norādījumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnākās nevēlamās blakusparādības ir radzenes perforācija un čūlainais keratīts, kas var rasties 3 mēnešu laikā pēc Holoclar implantācijas un ir saistītas ar radzenes cilmes šūnu nepietiekamu iedzīvošanos un vazovagālu sinkopi pirmajā dienā pēc operācijas acu sāpju dēļ. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir acu bojājumi. Biežākās ķirurģiskās procedūras blakusparādības bija sāpes acī (4,0 %), radzenes epitēlija defekts (3,4 %) un konjunktīvas asiņošana (2,2 %), kas rodas galvenokārt pirmajā dienā pēc operācijas, vairumā gadījumu ir viegli izteikta un izzūd pāris dienu laikā bez ārstēšanas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar implantētu Holoclar klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē, ir sniegtas tabulā.

Lai iedalītu nevēlamās blakusparādības pēc to sastopamības biežuma, lietotas šādas kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($> 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Infekcijas un infestācijas	Radzenes infekcija, konjunktivīts	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Vazovagāla sinkope, galvassāpes	Retāk
Acu bojājumi	Konjunktīvas asiņošana, acs asiņošana, radzenes epitēlija defekts, radzenes abrāzija/erozija, glaukoma/paaugstināts intraokulārais spiediens, keratīts/čūlainais keratīts, blefarīts, sāpes acī	Bieži
	Konjunktīvas saaugumi, konjunktīvas granuloma, konjunktīvas hiperēmija, radzenes tūska, radzenes perforācija, radzenes plānīšanās, radzenes apduļķošanās, radzenes hipertrofija, acs iekaisums, hifēma, acs kairinājums, fotofobija, entropions, trihiāze, midriāze, pastiprināta asarošana	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zemādas asiņošana, alergiskais dermatīts	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Implanta metaplāzija, implanta vietas ekstravazācija, svešķermeņa sajūta	Retāk
	Acu operācijas komplikācija	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Šūnu neiedzīvošanās, šuvju pārrāvums, pastāvīgs radzenes epitēlija defekts, ar procedūru saistīta vemšana	Retāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sāpes acī (4,0 %) un radzenes epitēlija defekts (3,4 %) bija biežākās individuālās nevēlamās blakusparādības, kas nebija saistītas ar ķirurģisko procedūru. Glaukoma (1,9 %) bija biežākā nevēlamā blakusparādība, kas saistīta ar kortikosteroīdu lietošanu (skatīt 4.2 un 4.4. apakšpunktu). Ziņojumos par glaukomu iekļāva intraokulārā spiediena nevēlamās blakusparādības.

Pediatriskā populācija

Informācija par Holoclar lietošanas drošumu bērniem līdz 5 gadu vecumam nav pieejama, un ir pieejami tikai ierobežota informācija par pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem. Pediatriskajā

populācijā pētījumos HLSTM01 (13, 14 un 16 gadi), HLSTM02 (8 un 14 gadi) un HOLOCORE (6 līdz 13 gadi) nevēlamo blakusparādību profils neatšķīrās no pieaugušo populācijas.

Gados vecāki pacienti

Pieejama tikai ierobežota informācija par gados vecākiem (n=16, > 65 gadi) un ļoti veciem (n= 4, 75-84 gadi) pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumi nav ziņoti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Oftalmoloģiskie līdzekļi, citi oftalmoloģiskie līdzekļi, ATĶ kods: S01XA19

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Holoclar darbības mehānisms ir radzenes epitēlija un zaudēto limbālo cilmes šūnu aizvietošana pacientiem, kuriem radies limba bojājums acs apdegumu rezultātā. Radzenes atjaunošanās procesā ievadītās cilmes šūnas ir paredzētas, lai daloties simetriski un asimetriski, diferencētos un migrētu, nodrošinot radzenes epitēlija reģenerāciju un veidojot cilmes šūnu krātuvi, kas uztur nepārtrauktu radzenes epitēlija reģenerāciju.

Holoclar farmakodinamiskie standartpētījumi nav veikti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Zāļu efektivitāte un drošums tika novērtēts trīs retrospektīvos, gadījumu sēriju, nerandomizētos, nekontrolētos pētījumos (HLSTM01, HLSTM02 un HLSTM04), apkopojot visu klīnisko informāciju no visiem ārstētajiem pacientiem ar pieejamo pamatdokumentāciju un novērošanas laiku līdz 10 gadiem. Holoclar efektivitāte un drošums ir novērtēts arī prospektīvā intervences, daudznacionālā, daudzcentru, atklātā, nekontrolētā pētījumā (HLSTM03 vai HOLOCORE), kurā piedalījās kopumā 80 pacienti, un tā ilgtermiņa novērošanā (HOLOCORE FOLLOW-UP vai HOLOCORE-FU).

Pivotālais pētījums HLSTM01 bija daudzcentru, gadījumu sēriju, nekontrolēts, nerandomizēts, retrospektīvs klīniskais pētījums, kas tika veikts, lai novērtētu Holoclar iespējamo efektivitāti un drošumu 106 abu dzimumu pacientiem ar vidēji smagas līdz smagas pakāpes limbālo cilmes šūnu deficītu (LCŠT), kas radies acs apdegumu rezultātā. Vidēji smagas līdz smagas pakāpes LCŠT tika definēts kā virspusēja neovaskularizācija vismaz divos radzenes virsmas kvadrantos.

Primārā efektivitātes analīze tika veikta kopumā 104 pacientiem vecumā no 13 līdz 79 gadiem (vidēji 46,8 gadi). Zāļu lietošanas brīdī vidējais slimības ilgums pēc traumas bija 18 gadi (mediāna 10 gadi), 99 % pacientu bija radzenes apduļķošanās un 90 % bija smagas pakāpes redzes traucējumi (1/10 vai mazāk Snellena tabulā). Procedūru uzskatīja par veiksmīgu, ja tika konstatēts stabils radzenes epitēlijs (t.i., bez epitēlija defektiem) bez nozīmīga neovaskularizācijas recidīva (ne vairāk kā viens kvadrants bez radzenes centrālās zonas iesaistes) 12 mēnešus pēc ķirurģiskās iejaukšanās. Kopumā ārstēšana bija veiksmīga 75 (72,1 %) gadījumos. Šie rezultāti apstiprinājās jutīguma analīzē, kurā virspusējo neovaskularizāciju novērtēja neatkarīgs eksperts, apskatot neidentificētas pacientu acu fotogrāfijas pirms un pēc Holoclar implantācijas.

Klīniski nozīmīgi papildu parametri tika novērtēti kā sekundārie efektivitātes rezultāti.

Pacientu īpatsvars ar simptomiem (sāpēm, dedzināšanas sajūtu vai fotofobiju) ievērojami samazinājās, salīdzinot atradni pirms ķirurģiskās procedūras (40 pacienti ar vismaz vienu simptomu; 38,5 %) ar rezultātu gadu pēc procedūras (12 pacienti; 11,5 %).

Piecdesmit vienam pacientam (49,0 %) novēroja redzes asuma uzlabošanos par vismaz vienu pilnu rindu Snellena tabulā (vai par vienu kategoriju smagas pakāpes redzes traucējumu gadījumā). Redzes asuma uzlabošanos biežāk novēroja pacientu grupā bez radzenes stromas sarētojumā (15/18 pacienti, 83,3 %) nekā pacientiem ar sarētojumu (36/81 pacienti, 44,4 %). Kad redzes asuma vienības tika pārveidotas, aprēķinot decimāllogaritmu no minimālā redzes leņķa vērtības (*Logarithm of the Minimum Angle of Resolution* - LogMAR), 47 % gadījumu (40 no 85 ar esošām vērtībām) novēroja uzlabošanos, kas vienāda vai labāka par 3 Snellena tabulas rindu ekvivalentiem.

Piecdesmit septiņiem pacientiem pēc šo zāļu lietošanas veica keratoplastiju ar veiksmīgu iznākumu 42,1 % (N=24) gadījumu vienu gadu pēc radzenes transplantācijas (t.i., ar stabilu radzenes epitēliju bez nozīmīga neovaskularizācijas recidīva).

Pivotālais pētījums HOLOCORE bija daudz nacionāls, daudzcentru, prospektīvs, atklāts, nekontrolēts, intervences klīniskais pētījums, lai novērtētu Holoclar efektivitāti un drošumu radzenes epitēlija atjaunošanai pacientiem ar vidēji smagas līdz smagas pakāpes LCŠT, kas radies acs apdegumu rezultātā. Pētījumā kopumā piedalījās 76 abu dzimumu pieaugušie un 4 abu dzimumu bērni. Pediatrie pacienti tika iekļauti drošuma novērtējumam.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu daudzums, kuru transplantācijas iznākums bija veiksmīgs 12 mēnešus pēc pirmās ārstēšanas. Transplantāciju, pamatojoties uz neatkarīgu ekspertu 2D attēlu vērtējumu, uzskatīja par veiksmīgu 41% pieaugušo pacientu ar izvērtējamiem rezultātiem gadu pēc pirmās ārstēšanas, un tajā pašā laika periodā 57,8% pacientu novēroja virspusējas radzenes neovaskularizācijas pakāpes pazemināšanos.

To pacientu īpatsvars, kam transplantācija bija veiksmīga un bija arī citi uzlabojumi, atbilstoši centra pētnieku vērtējumam, veicot pacientu tiešu instrumentālo un klīnisko novērtējumu, bija lielāks nekā neatkarīgo ekspertu noteiktais īpatsvars, apskatot attēlus; konkrētāk, centra pētnieki uzskatīja kopējo ārstēšanas iznākumu par veiksmīgu 77,0% pacientu, un 82% pacientu nebija epitēlija defektu.

Turklāt neatkarīgo ekspertu vērtējumā veiksmīgs transplantācijas iznākums bija sastopams biežāk, ja to novērtēja saskaņā ar izdevuma *Global Consensus* vadlīnijām, kā rezultātā 50,9% pacientu konstatēja labvēlīgu ārstēšanas iznākumu. Līdzīgi, LCŠT pakāpes uzlabojums saskaņā ar izdevuma *Global Consensus* vadlīnijām bija lielāks (60,9%) nekā rādītājs, kas novērtēts, izmantojot kvadrantu metodi (57,8% pacientu novēroja virspusējas radzenes neovaskularizācijas pakāpes pazemināšanos atbilstoši neatkarīgo ekspertu vērtējumam).

Pēdējā vizītē 82% pacientu, kuri piedalījās, nebija epitēlija defektu, 49,2% bija normāla limbāla hiperēmija un 44,3% bija normāla radzenes jutība. Ilgstoši novērotie LCŠT simptomi uzlabojās: 75,4% pacientu nebija dedzināšanas, un 78,7% ziņoja, ka sāpju vairs nav. Vispārējā redze statistiski

nozīmīgi uzlabojās vislabāk koriģētajā redzes asuma skalā (*Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) visos laika punktos ($p < 0,001$), kamēr vispārējais veselības stāvoklis kopumā palika nemainīgs.

Pacienti ar veiksmīgu Holoclar iedzīvošanos pētījuma HOLOCORE beigās (iznākums vienu gadu pēc Holoclar implantācijas) tika uzņemti pētījumā HOLOCORE-FU, kura mērķis bija noteikt Holoclar implantācijas ilgtermiņa drošumu un panesamību un apstiprināt ieguvumu līdz sešiem gadiem pēc ārstēšanas. Efektivitāte saglabājās visā novērošanas periodā ar vismaz 60,0% veiksmīgu iznākumu vienu gadu pēc transplantācijas (pētījuma HOLOCORE-FU 1. diena) līdz maksimāli 100% sešus gadus pēc transplantācijas (pētījuma HOLOCORE-FU 1800. diena). Lai veiktu ilgtermiņa drošuma un panesamības novērtējumu, nevēlamie notikumi no galvenā un novērošanas pētījuma tika apkopoti; tas tika veikts arī tāpēc, lai identificētu iespējamo drošuma modeli paplašinātā novērošanā. Novērošanas pētījumā netika konstatēts neviens jauns smags nevēlams notikums; tika ziņots par vienu radzenes apduļķošanās gadījumu saistībā ar Holoclar.

Turklāt divus gadus pēc Holoclar implantācijas pacientiem, kuriem bija veikta keratoplastika, radzenes transplantācija bija veiksmīga: 85,7% ($n/N = 12/14$, pamatojoties uz kvadrantu metodi, un 93,3% ($n/N = 14/15$), ja veiksmīgie iznākumi pamatojās uz pētnieka vispārējo klīnisko vērtējumu).

Pētījuma rezultāti arī norāda uz sinerģiju starp AKLCŠT ar Holoclar un keratoplastiku LCŠT ārstēšanā.

Gados vecāki pacienti

HLSTM01 pētījumā piedalījās kopā septiņi pacienti (6,7 % no pētījuma populācijas) vecumā no 65 gadiem pētījuma sākumā, septiņi pacienti (24,1 %) sākotnēji tika uzņemti HLSTM02 pētījumā un 6 pacienti (8,2%) tika iekļauti HOLOCORE. Kaut arī pacientu skaits bija ierobežots, šo pētījumu dati uzrādīja veiksmīgu iznākumu, un šis rezultāts ir līdzīgs efektivitātes līmenim vispārējā ārstēto pacientu populācijā.

Ilgtermiņa dati, kurus ieguva pētījumā HOLOCORE-FU, apstiprināja Holoclar drošumu, jo netika novēroti nekādi nevēlami notikumi, kamēr efektivitātes rādītājs saglabājās. Diviem no 4 ilgtermiņa pētījumā novērotajiem pacientiem iznākums bija veiksmīgs. Vienam saglabājās veiksmīgs iznākums pētījumā HOLOCORE un vienam bija veiksmīgs iznākums pēc keratoplastikas. No ārējiem diviem ar neveiksmīgu iznākumu, pamatojoties uz DNV mērījumiem kvadrantos, vienam iznākums tika atzīts par veiksmīgu pētnieka klīniskajā novērtējumā, un tika sasniegts galīgais veiksmīga iznākuma rādītājs, kas bija 75%, pamatojoties uz pētnieka vispārējo novērtējumu.

Pediatriskā populācija

Pētījumos HLSTM01 un HLSTM02 kopumā piedalījās pieci pacienti vecumā no 8 līdz 17 gadiem. Nevēlamo blakusparādību profils šiem pediatriskajiem pacientiem neatšķīrās no pieaugušo populācijas.

Pētījumā HOLOCORE piedalījās 4 pacienti vecumā no 6 līdz 13 gadiem (2 vīriešu dzimuma un 2 sieviešu dzimuma). Šie daži pacienti netika iekļauti efektivitātes analīzē, taču visi parametri uzrādīja efektivitātes līmeni, kas bija līdzīgs tam, kāds tika novērots ārstētajiem pacientiem kopumā. Pediatriskajā grupā kopumā novēroja 12 nevēlamos notikumus, no kuriem neviens netika uzskatīts par nopietnu. 2 tika uzskatīti par iespējami saistītiem ar Holoclar transplantācijas ķirurģisko procedūru, bet neviens ar Holoclar

Ilgtermiņa dati, kurus ieguva pētījumā HOLOCORE-FU par 2 pētījumā iekļautajiem bērniem (6 un 13 gadu vecumā), apstiprināja Holoclar drošumu, jo netika novērots neviens saistīts nevēlams notikums. Šo pacientu efektivitātes iznākums bija neveiksmīgs, un negatīvais rezultāts pētījumā HOLOCORE tiem tika apstiprināts pēc 1 gada ilgas novērošanas. Par pārējiem diviem pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu pētījumā HOLOCORE ar veiksmīgu iznākumu pēc 1 gada un kuri netika uzņemti novērošanas pētījumā, netika sniegta ilgtermiņa informācija.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zāles implantē lokāli.

Holoclar raksturojuma un paredzētās klīniskās lietošanas dēļ farmakokinētiskie standartpētījumi par uzsūkšanos, biotransformāciju un elimināciju nav piemērojami. Imūnhistoķīmiskā analīze radzenēm, kuras ieguva no pacientiem veiktajām keratoplastijām pēc Holoclar terapijas pierādīja, ka transplantētās cilmes šūnas izveido normālu stratificētu radzenes epitēlija slāni, kas nemigrē konjunktīvā vai uz leju un neizplatās acs bazālajās struktūrās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par drošumu bija ierobežoti un ietvēra cilvēka autologo šūnu kultūru tumorigenitātes *in vitro* testēšanu. Šie pētījumi ietvēra datus par šūnu kariotipu, no adhēzijas neatkarīgu augšanu (šūnu augšanu mīkstajā agarā) un no augšanas faktoriem atkarīgo proliferāciju. *In vitro* pētījumi neliecina par brīvu šūnu augšanu, no augšanas faktora neatkarīgu augšanu, patoloģisku kariotipu vai nemirstības notikumiem, kas varētu norādīt uz tumorigēnu potenciālu.

Par Holoclar drošumu liecina divu retrospektīvu klīnisko pētījumu rezultāti.

Neklīniskie standartpētījumi par reproduktivitāti un attīstības toksicitāti netiek uzskatīti par nozīmīgiem, ņemot vērā autologā pieaugušo šūnu zāļu raksturojumu un paredzēto klīnisko lietošanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Transporta barotne (Dulbeko modificētā Īgla barotne, papildināta ar L-glutamīnu)
Fibrīna balstošais slānis.

6.2. Nesaderība

Oficiāli saderības pētījumi nav veikti, tāpēc pēcoperācijas periodā Holoclar nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kamēr radzenes epitēlija veselums nav pilnībā atjaunojies. Izņēmums ir profilaktiska sistēmiskā antibakteriālā un kortikosteroīdu terapija tūlīt pēc operācijas.

6.3. Derīguma termiņš

36 stundas.

Holoclar implantācija jāuzsāk 15 minūšu laikā pēc primārā iepakojuma atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C.

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Neapstarot (piemēram, ar rentgenstariem).

Nesterilizēt.

Uzglabāt cieši noslēgtā tērauda primārā iepakojumā, lai pasargātu no piesārņojuma ar baktērijām, sēnītēm un vīrusiem.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Holoclar tiek piegādāts kā viena individuālā ārstēšanas deva iepakojumā ar aizskrūvējamu vāciņu. Katrs iepakojums satur 3,8 cm² autologā cilvēka radzenes epitēlija, kas piestiprināts balstošajam fibrīna slānim un iegremdēts transporta barotnē.

Iepakojums ir ievietots plastmasas sekundārā iepakojumā, kas savukārt ievietots sterilā, hermētiskā plastmasas maisā. Hermētiskais maiss ievietots nesterilā, siltumizolējošā orgānu transportēšanas kastē ar temperatūras monitoru. Siltumizolējošā kaste ievietota noslēdzamā transportēšanas somā ar rāvējslēdzēju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām
Holoclar iestādē jātransportē slēgtos, izturīgos, hermētiskos konteineros.

Šīs zāles satur bioloģisku materiālu. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Holoclar, jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzība), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Holoclar paredzēts tikai autologai lietošanai. Pirms implantācijas rūpīgi jāpārbauda pacienta identitāte, apstiprinot pacienta/donora identifikāciju transportēšanas dokumentācijā un uz zāļu iepakojuma.

Sargāt Holoclar iepakojumu no kratīšanas, grozīšanas vai cita veida mehāniskas ietekmes. Holoclar nedrīkst sterilizēt. Iepakojums un slēguma vieta rūpīgi jāapskata, lai izslēgtu jebkāda bojājuma iespēju. Ja ir bojāts Holoclar primārais iepakojums, mainījies zāļu vizuālais izskats un/vai ir redzamas daļiņas, zāles nedrīkst lietot un tas jānogādā atpakaļ ražotājam. Ja siltumizolējošās somas temperatūra neatbilst uzglabāšanas nosacījumiem, sazinieties ar ražotāju.

Sīkāku informāciju skatīt izglītojošajā materiālā.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā
Jāizvairās no nejaušas Holoclar iedarbības. Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Holoclar, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā
Zāles satur potenciāli inficētu bioloģisko materiālu. Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Holoclar (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi 100,
41125 Modena,
Itālija
Tālrunis: +39 059 2058070
Fakss: +39 059 2058115

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/987/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 17/02/2015
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 22/02/2024

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Nepieciešams ievērot šādus riska mazināšanas papildu pasākumus, lai panāktu drošu un efektīvu šī zāļu lietošanu:

atbilstoši zāļu lietošanas apmācībai un riska mazināšanai veselības aprūpes speciālistu informācijai jāsaņemto izglītojošs materiāls par šādām galvenajām tēmām:

- pacientu atlase;
- pacientu izsekojamība un identifikatoru izmantošana;
- biopsija, implants un turpmākā aprūpe;
- acu pilienus, kas satur benzalkonija hlorīdu, izmantošanas kontrindikācija;
- jāizvairās no vienlaicīgas lokālā lidokaīna vai adrenalīna saturošu anestēzijas līdzekļu lietošanas;

- glaukomas un blefarīta risks;
- uzņemšanas reģistrā veicināšana;
- ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Izglītojošam materiālam jāiekļauj arī izglītojošu rokasgrāmatu un apmācības programmu, kurā iekļauta ārstam nodrošinātās apmācības izpratnes verifikācija.

Izglītojošam materiālam pacientiem un/vai aprūpētājiem jāapskata šādas galvenās tēmas:

- acu pilienu, kas satur benzalkonija hlorīdu, izmantošanas kontrindikācija;
- blakusparādības pēc transplantācijas ārstēšanai ar antibiotikām un kortikosteroīdiem;
- pacientu informēšana par reģistru;
- ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

NOSLĒDZAMA SOMA AR RĀVĒJSLĒDZĒJU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Holoclar 79 000 – 316 000 šūnas/cm² dzīvo audu ekvivalents.

Ex vivo audzētas autologās cilvēka radzenes epitēlija šūnas, kas satur cilmes šūnas.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

Holoclar ir caurspīdīga, cirkulāra plātne no 300 000 līdz 1 200 000 dzīvotspējīgām autologām cilvēka radzenes epitēlija šūnām (79 000 – 316 000 šūnas/cm²), ieskaitot vidēji 3,5 % (0,4 līdz 16 %) limbālo cilmes šūnu un no cilmes šūnām atvasināto pārejošas dalīšanās šūnu un termināli diferencēto šūnu, kas piestiprinātas balstošajam fibrīna slānim 2,2 cm diametrā un uzturētas transporta barotnē.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Transporta barotne (Dulbeko modificētā Īgla barotne, papildināta ar L-glutamīnu)

Fibrīna balstošais slānis.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dzīvo audu ekvivalents.

Katrs iepakojums satur 3,8 cm² autologā cilvēka radzenes epitēlija, kas piestiprināts balstošajam fibrīna slānim un iegremdēts transporta barotnē.

5. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Implantācijai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Potenciāli inficēts bioloģiskais materiāls.

Rīkoties uzmanīgi, sargāt no kratīšanas, grozīšanas vai cita veida mehāniskas ietekmes.

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: diena/mēnesis/gads

Laiks: stundas / minūtes (CET)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā tērauda primārā iepakojumā, lai pasargātu no piesārņojuma ar baktērijām, sēnītēm un vīrusiem.

Nesasaldēt.

Nesterilizēt.

Neapstarot (piemēram, ar rentgenstariem).

Katru sēriju nosūta siltumizolējošā orgānu transportēšanas kastē ar kontrolētu temperatūru.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur potenciāli inficētu bioloģisko materiālu. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Holostem s.r.l, via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/987/001

13. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

SĒRIJA:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

<Nav piemērojams.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

<Nav piemērojams.>

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PLASTMASAS MAISS (TREŠĒJAIS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Holoclar 79 000 – 316 000 šūnas/cm² dzīvo audu ekvivalents.

Ex vivo audzētas autologās cilvēka radzenes epitēlija šūnas, kas satur cilmes šūnas.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

Holoclar ir caurspīdīga, cirkulāra plātne no 300 000 līdz 1 200 000 dzīvotspējīgām autologām cilvēka radzenes epitēlija šūnām (79 000 – 316 000 šūnas/cm²), ieskaitot vidēji 3,5 % (0,4 līdz 16 %) limbālo cilmes šūnu un no cilmes šūnām atvasināto pārejošas dalīšanās šūnu un termināli diferencēto šūnu, kas piestiprinātas balstošajam fibrīna slānim 2,2 cm diametrā un uzturētas transporta barotnē.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Transporta barotne (Dulbeko modificētā Īgla barotne, papildināta ar L-glutamīnu)

Fibrīna balstošais slānis.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dzīvo audu ekvivalents.

Katrs iepakojums satur 3,8 cm² autologā cilvēka radzenes epitēlija, kas piestiprināts balstošajam fibrīna slānim un iegremdēts transporta barotnē.

5. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Implantācijai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Potenciāli inficēts bioloģiskais materiāls.

Rīkoties uzmanīgi, sargāt no kratīšanas, grozīšanas vai cita veida mehāniskas ietekmes.

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: diena/mēnesis/gads

Laiks: stundas / minūtes (CET)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā no 15°C līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā tērauda primārā iepakojumā, lai pasargātu no piesārņojuma ar baktērijām, sēnītēm un vīrusiem.

Nesasaldēt.

Nesterilizēt.

Neapstarot (piemēram, ar rentgenstariem).

Katru sēriju nosūta siltumizolējošā orgānu transportēšanas kastē ar kontrolētu temperatūru.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur potenciāli inficētu bioloģisko materiālu. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Holostem s.r.l., via Glauco Gottardi 100, 41125 Modena, Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/987/001

13. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

SĒRIJA:

Pacienta vārds un uzvārds:

Pacienta dzimšanas datums:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

<Nav piemērojams.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

<Nav piemērojams.>

**DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IEPAKOJUMS AR UZSKRŪVĒJAMU VĀCIŅU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Holoclar

2. IEVADĪŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

DATUMS:

STUNDA: (Laika zona)

4. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

SĒRIJA:

5. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMA

6. CITS

RAĪ: Holostem s.r.l.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Holoclar 79 000 – 316 000 šūnas/cm² dzīvo audu ekvivalents.

Ex vivo audzētas autologās cilvēka radzenes epitēlija šūnas, kas satur cilmes šūnas
(*Ex vivo* expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells).

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ķirurgam.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ķirurgu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

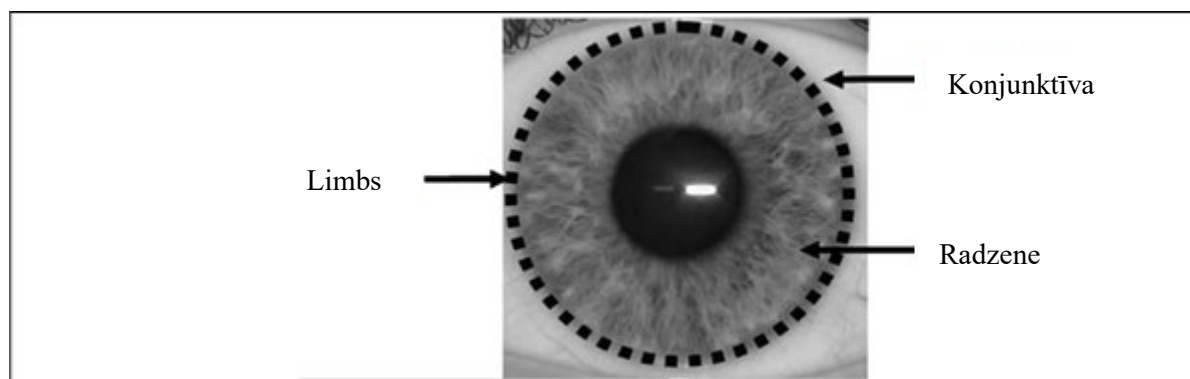
1. Kas ir Holoclar un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Holoclar lietošanas
3. Kā lietot Holoclar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Holoclar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Holoclar un kādam nolūkam to lieto

Holoclar ir zāles, ko lieto bojāto radzenes (caurspīdīgs šūnu slānis, kas klāj krāsaino varavīksneni acs priekšējā daļā) šūnu, tostarp limbālo šūnu, kas palīdz uzturēt acs veselību, aizvietošanai.

Holoclar sastāv no Jūsu paša šūnu slāņa, kas izaudzēts (*ex vivo* pavairotas) no limbālo šūnu parauga, paņemta no Jūsu acs ar nelielas ķirurģiskās procedūras, t.i., biopsijas palīdzību. Katrs sagatavotais Holoclar tiek ražots individuāli un ir paredzēts vienai ārstēšanas reizei, kaut arī ārstēšanu var atkārtot. Holoclar izmantotās šūnas ir zināmas kā autologās limbālās šūnas:

- **autologs** nozīmē, ka tās ir Jūsu šūnas;
- **limbs** ir acs daļa. Tā ir zona ap Jūsu krāsaino acs centrālo daļu (varavīksneni). Attēls rāda limba atrašanās vietu Jūsu acī;
- limbs satur **limbālās šūnas**, kas parasti palīdz uzturēt acs veselību, un starp tām ir arī **cilmes šūnas**, no kurām var veidoties jaunas šūnas. Šīs jaunās šūnas var aizvietot bojātās šūnas Jūsu acī.



Holoclar implantē, lai atjaunotu bojāto acs virsmu pieaugušajiem. Pēc nopietna fizikāla vai ķīmiska acs apdeguma var izveidoties izteikts sarētojums, kas var bojāt acs limbu. Limba bojājums aptur normālo dzīšanas procesu, kas nozīmē, ka acs bojājums nekad pilnībā nesadzīst.

Izmantojot veselas limbālās šūnas, laboratorijā tiek izaudzēts jauns veselu audu slānis uz proteīna karkasa - balstošā fibrīna slāņa. Pēc tam ķirurgs implantē šo audu slāni bojātajā radzenē, veicinot normālu Jūsu acs sadzīšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Holoclar lietošanas

Nelietojiet Holoclar šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai pret liellopu serumu un peļu šūnām.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Holoclar lietošanas konsultējieties ar savu ķirurgu.

Holoclar izgatavo individuāli Jums no Jūsu šūnām, lai tas būtu derīgs Jums, un to nevar lietot nevienam citam, kā tikai Jums.

Ja Jums ir akūta acu infekcija vai acu pietūkums un apsārtums (iekaisums), ārstēšana jāatliek, līdz Jūs esat atveseļojies.

Holoclar izgatavošanas procesā izmanto divas sastāvdaļas no dzīvniekiem. Viena no tām ir liellopa augļa serums, ko iegūst no govīm un izmanto Jūsu šūnu audzēšanai. Otra sastāvdaļa ir īpaša veida inaktivēta peļu šūna, ko izmanto Jūsu limbālo šūnu audzēšanai. Ja Jums ir alerģija pret kādu no šīm sastāvdaļām, Jūs nedrīkstat saņemt šīs zāles (skatīt „Jūs nedrīkstat saņemt Holoclar šādos gadījumos” augstāk).

Ja Jums ir kāds no minētajiem acu bojājumiem, tas ir jāizārstē pirms šo zāļu lietošanas:

- nevienmērīga plakstiņu forma;
- konjunktīvas (acs baltuma aizsargslāņa) sarētošanās ar bojājumu vietā, kur tā savienojas ar plakstiņa iekšpusi (velves saīsināšanās);
- acs nejutība pret sāpēm (radzenes vai konjunktīvas anestēzija un hipoestēzija);
- konjunktīvas iesaistīšana pār radzeni (spārnveida plēve);
- smagas pakāpes sausās acs sindroms.

Citi gadījumi, kad Holoclar nedrīkst lietot

Pat ja ķirurgs jau ir paņēmis nelielu limbālo šūnu paraugu (biopsiju) zāļu ražošanai, pastāv iespēja, ka Jūs nevarēsiet saņemt Holoclar terapiju. Tas ir iespējams, ja biopsija nav pietiekami kvalitatīva Holoclar izgatavošanai, šūnas nevar izaudzēt laboratorijas apstākļos vai izaudzētās šūnas neatbilst visiem kvalitātes kritērijiem. Jūsu ķirurgs sniegs Jums informāciju.

Bērni un pusaudži

Līdz šim ārstēti ļoti neliels bērnu skaits, tāpēc dati par to, vai šīs zāles ir drošas lietošanai bērniem, vai arī cik efektīvas tās var būt, ir ierobežoti.

Nieru un aknu traucējumi

Ja Jums ir aknu vai nieru slimība, pirms ārstēšanas uzsākšanas konsultējieties ar savu ķirurgu.

Citas zāles un Holoclar

Daži acu pilieni satur konservantu, ko sauc par “benzalkonija hlorīdu”. Šī sastāvdaļa bojās Holoclar sastāvā esošās šūnas. Nelietojiet acu pilienus, kas satur benzalkonija hlorīdu un/vai citus konservantus. Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai barojat bērnu ar krūti, ārstēšana ar šīm zālēm ir jāatliek.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Holoclar ievada acī ķirurģiskas procedūras laikā un tas ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šī iemesla dēļ nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus pēc Holoclar ievadīšanas acī, kamēr Jūsu ķirurgs nebūs atļāvis to darīt. Rūpīgi ievērojiet norādījumus.

3. Kā lietot Holoclar

Holoclar var nozīmēt un lietot tikai acu ķirurgs slimnīcas apstākļos. Holoclar ārstēšanas procedūra sastāv no diviem soļiem.

1. vizīte: Biopsijas paņemšana

Pirmajā vizītē ķirurgs veiks biopsiju, kas nozīmē neliela audu, kas satur limbālās šūnas (no Jūsu acs), parauga paņemšanu. Pirms biopsijas ķirurgs iepilinās acu pilienus, lai panāktu anestēziju un veiktu ķirurģisko procedūru biopsijas paņemšanai. Biopsijā paņemtais paraugs tiks izmantots Holoclar iegūšanai. Pēc biopsijas ķirurgs nozīmēs Jums antibiotisko līdzekļu kursu, lai samazinātu infekcijas risku.

Holoclar izgatavošana notiek vairākas nedēļas.

2. vizīte: Holoclar implantācija

Otrajā vizītē ķirurgs:

- veiks acs anestēziju;
- izgriezīs radzenes rētaunos audus;
- aizstās to ar Holoclar.

Operācijas dienā ķirurgs veiks acs anestēziju un nostiprinās jaunās radzenes malu ar šuvēm, lai Holoclar neizkustētos no vietas. Plakstiņu nostiprinās ar plāksteri, turot aci aizvērtu trīs dienas, un pārsējs būs uz acs 10 līdz 15 dienas pēc implantācijas.

Pēc ķirurģiskās procedūras Jums nozīmēs zāļu kursu, lai veicinātu pilnīgu sadzīšanu: antibiotiskos līdzekļus infekcijas riska mazināšanai un steroīdus tūskas un kairinājuma mazināšanai. Ir **ļoti** svarīgi lietot visas Jūsu ķirurga nozīmētās zāles, citādi Holoclar būs neefektīvs. Lūdzam izlasīt saņemto individuālo zāļu lietošanas instrukcijas, lai uzzinātu papildu informāciju par šīm zālēm.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Holoclar lietošanu, jautājiel savam ķirurgam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums blakusparādību ir acu bojājumi, kas dažos gadījumos rodas ķirurģiskās procedūras vai ar to saistītas farmakoloģiskās ārstēšanas rezultātā. Vairums blakusparādību ir viegli izteiktas un pāriet pāris nedēļu laikā pēc operācijas.

Visnopietnākās blakusparādības ir problēmas ar radzeni (erozija) un radzenes perforācija, ko izraisa neveiksmīga ārstēšana, kas var rasties 3 mēnešu laikā pēc Holoclar implantācijas. Šādā gadījumā, lūdzu, sazinieties ar ķirurgu.

Bieži: var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Asiņošana ap Holoclar implantācijas vietu

- Radzenes bojājums (erozija)
- Paaugstināts spiediens acī (glaukoma)
- Sāpes acī
- Radzenes iekaisums
- Acu plakstiņu iekaisums (blefarīts)
- Acu komplikācijas operācijas dēļ

Retāk: var novērot līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Acs bojājumi - plakstiņu salipšana, acs apsārtums, acs pietūkums un iekaisums, radzenes perforācija, plānīšanās un apduļķošanās, acs kairinājums, plakstiņu iegriešanās, skropstu augšana uz iekšu, zīlītes paplašināšanās un asarošana
- Paaugstināta jutība pret gaismu
- Pastiprināta šūnu augšana ap implantu (metaplāzija)
- Svešķermeņa sajūta acī
- Radzenes infekcija
- Konjunktivīts
- Šuvju pārrāvums
- Ģībonis
- Galvassāpes
- Slikta dūša
- Vemšana
- Asiņošana zem plakstiņa ādas
- Alerģisks dermatīts

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ķirurgu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Holoclar

Tālāk norādītā informācija paredzēta tikai ārstiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc EXP.

Uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C.

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Uzglabāt Holoclar tērauda iepakojumā un plastmasas maisā līdz operācijai. Tas nepieciešams, lai aizsargātu no piesārņojuma ar baktērijām.

Holoclar nedrīkst apstarot vai sterilizēt.

Tā kā zāles lieto operācijas laikā, slimnīcas personāls ir atbildīgs par pareizu to uzglabāšanu pirms un to lietošanas laikā, kā arī pareizu likvidēšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Holoclar satur?

- Aktīvā viela sastāv no dzīvām 300 000 - 1 200 000 Jūsu acs šūnām, no kurām vidēji 3,5 % ir cilmes šūnas. Katrs Holoclar kvadrācentimetrs satur 79 000 - 316 000 šūnas.

- Ir divas palīgvielas: viena ir fibrīns - caurspīdīgs balstošais slānis Holoclar veseluma saglabāšanai, otra ir šķidrums, kas satur aminoskābes, vitamīnus, sāļus un ogļhidrātus šūnu uzglabāšanai flakonā un tiek saukta par Dulbeko modificēto Īgla barotni, kas papildināta ar L-glutamīnu.

Holoclar ārējais izskats un iepakojums

Holoclar ir šūnu slānis, kas paredzēts implantācijai Jūsu acī. Šūnas tiek uzturētas dzīvas nelielā sterilā iepakojumā. Zāles ir ievietotas vairākos iepakojuma slāņos, kas aizsargā tās no baktērijām un nodrošina stabilu Holoclar temperatūru 36 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (15-25°C).

Katrs iepakojums satur individuālu ārstēšanas devu, kas ir pietiekami liela radzenes pārklāšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100

Modena, 41125,

Itālija

Tālrunis: +39 059 2058070

Fakss: +39 059 2058115

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Holoclar iestādē ir jātransportē slēgtos, izturīgos, hermētiskos konteineros.

Šīs zāles satur cilvēka radzenes epitēlija šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Holoclar, jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzība), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

Holoclar ir uzlabotas terapijas zāles, kas ir gatavas implantēšanai.

Holoclar drīkst ievadīt atbilstoši apmācīts un kvalificēts ķirurgs.

Ievadīšana

Implantācija

Holoclar ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Holoclar nedrīkst ievadīt, ja informācija zāļu marķējumā un sērijas numurs neatbilst pacienta identitātei.

Holoclar jāievada aseptiskos apstākļos kopā ar limbālo peritomiju, atdalot konjunktīvu un izgriežot radzenes fibrovaskulāros audus, lai sagatavotu defekta gultni. Pēc tam jāveic kultivēto audu ievietošana zem paceltās konjunktīvas. Liekais materiāls tiek nolīdzināts un ievietošanas vietu pārklāj ar konjunktīvu, uzliekot 2 vai 3 vikrila vai zīda 8/0 šuves, lai slēgtu bojājuma vietu un nostiprinātu implantu. Plakstiņus tur aizvērtus pār implantācijas vietu ar Steri-Strip plāksteri.

Holoclar implantāciju lielākoties veic lokālā retrobulbārā vai parabulbārā anestēzijā. Pēc ķirurga ieskatiem var veikt citas anestezioloģijas procedūras, izņemot vietējo anestēziju ar lidokaīnu vai anestēzijas līdzekļus, kuru sastāvā ir adrenalīns.

Holoclar vienlaicīga lietošana ar acu pilieniem, kas satur benzalkonija hlorīdu un/vai citus konservantus, nav ieteicama.

Holoclar implantācijas procedūra ietver antibiotisko līdzekļu un kortikosteroīdu lietošanu. Pēc implantācijas jāuzsāk atbilstošs lokālās un sistēmiskās pretiekaisuma un profilaktiskās antibakteriālās terapijas kurss.

Pēc implantācijas jāuzsāk atbilstošs novērošanas režīms.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Holoclar, jānotīra ar attiecīgu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Holoclar (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.