

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Holoclar 79 000–316 000 ląstelių/cm² gyvo audinio ekvivalentas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Ex vivo padaugintos autologinės žmogaus ragenos epitelio ląstelės, tarp kurių yra kamieninių ląstelių.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Holoclar sudaro permatomas apvalus lapelis su nuo 300 000 iki 1 200 000 gyvybingų autologinių žmogaus ragenos epitelio ląstelių (79 000–316 000 ląstelių/cm²), įskaitant vidutiniškai 3,5 % (nuo 0,4 iki 16 %) limbo kamieninių ląstelių ir iš kamieninių ląstelių kilusias besidauginančias ir galutinai diferencijuotas ląsteles, prisitvirtinusias prie palaikomojo 2,2 cm skersmens fibrino sluoksnio ir laikomas transportavimo terpėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Gyvo audinio ekvivalentas.
Permatomas, apvalus lapelis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus vienpusis ar abipusis limbo kamieninių ląstelių deficitas (apibūdinamas paviršinės ragenos neovaskuliarizacijos buvimu mažiausiai dviejuose ragenos kvadrantuose, apimant ragenos centrą, ir labai sutrikusiu regėjimo aštrumu), sukeltas fizinių ar cheminių akių nudegimų, gydymas. Biopsijai reikia mažiausiai 1–2 mm² nepažeisto limbo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Holoclar turi skirti tik tinkamai išmokytas ir kvalifikuotas chirurgas ir jį galima naudoti tik lignonėje.

Dozavimas

Šis vaistinis preparatas skirtas tik autologiniam vartojimui.

Skiriamų ląstelių kiekis priklauso nuo ragenos paviršiaus dydžio (ploto cm²). Kiekviename Holoclar preparate yra atskira gydymo dozė su pakankamu ląstelių skaičiumi, kad padengtų visą ragenos paviršių. Rekomenduojama Holoclar dozė yra 79 000–316 000 ląstelių/cm², tai atitinka 1 cm² preparato/cm² defekto. Kiekvienas Holoclar preparatas skirtas vienam gydymui. Gydančio gydytojo nurodymu gydymą galima pakartoti.

Po paskyrimo taikomas gydytojo rekomenduojamas gydymas antibiotikais ir priešuždegiminiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Yra nedaug duomenų apie Holoclar vartojimą senyviems pacientams, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų ir inkstų funkcija sutrikusi

Nėra duomenų apie, Holoclar vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų ir inkstų sutrikimų.

Vaikų populiacija

Yra nedaug duomenų apie Holoclar saugumą ir veiksmingumą vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Skirta implantuoti.

Prieš skiriant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Holoclar etiketės ir lydimošius dokumentus.

Išsami techninė informacija apie procedūras, susijusias su Holoclar vartojimu, pateikta mokymo vadove.

Biopsija

Holoclar pagaminti reikia 1–2 mm² nepažeisto limbo biopsijos. Biopsija atliekama taikant vietinę nejautrą. Akių paviršių reikia praplauti steriliu subalansuotu druskų tirpalu, skirtu akims drėkinti, po to nuo limbo reikia nuimti junginę, kad būtų atidengta ragenos mėginio paėmimo vieta. Biopsijai paimti atliekamas 2 x 2 mm pjūvis. Biopsija dedama į sterilų tyrimo mėgintuvėlį, kuris tiekiamas su transportavimo terpe. Gamintojas biopsiją turi gauti per 24 valandas nuo paėmimo.

Gydymas po biopsijos

Po biopsijos reikia skirti tinkamą profilaktinį gydymą antibiotikais.

Kai kuriais atvejais gali būti, kad dėl prastos biopsijos kokybės, paciento savybių ar nepavykusios gamybos pradinės paciento limbo kamieninės ląstelės nesidaugins ar neatitiks atidavimo kriterijų. Todėl gali būti, kad Holoclar nebus atsiųstas. Chirurgas bus kuo greičiau informuojamas ir tada turės pasirinkti alternatyvų paciento gydymą.

Implantavimas

Holoclar skirtas vartoti tik autologinei limbo kamieninių ląstelių regeneracijai, atitinkančiai terapinę indikaciją, ir turi būti skiriamas aseptinėmis sąlygomis kartu su limbo peritomija, junginės atkėlimu ir ragenos fibrovaskulinio audinio ekscizija ruošiant defekto guolį. Tuomet po atkelta jungine pritaikomas kultivuotas audinys. Įdėklo perteklius apkerpamas, o kraštai uždengiami jungine užsiuvant 2 ar 3 dygsniais (siūlėmis) 8/0 vikrilu ar šilku, kad suformuoti fizinį pažeidimo užsandarinimą ir apsaugoti implantą. Akių vokai užklijuojami užmerkti virš įdėklo steriliu juostiniu tvarsčiu. Holoclar paprastai implantuojamas taikant vietinę retrobulbarinę ar parabolbarinę anesteziją. Chirurgo nuožiūra galima taikyti kitas anestetines procedūras, tik reikia vengti taikyti vietinę nejautrą lidokainu arba skirti anestetikus, kurių sudėtyje yra adrenalino.

Gydymas po operacijos

Po implantavimo reikia skirti tinkamą vietinių ir sisteminių vaistinių preparatų nuo uždegimo kursą ir profilaktinį antibiotikų kursą.

Siūlomas toks gydymas: 2 savaites po operacijos skirti doksiciklino 100 mg tablečių du kartus per parą (arba 500 mg amoksicilino du kartus per parą) ir prednizono per burną 0,5 mg/kg paros dozė (daugiausiai 25 mg dozė). Po 2 savaičių sisteminių antibiotikų skyrimą reikia nutraukti, o prednizono paros dozė sumažinti iki 0,25 mg/kg (daugiausiai 12,5 mg) per parą 1 savaitę, iki 0,125 mg/kg (daugiausiai 5,0 mg) per parą kitą savaitę ir po to nutraukti.

Dvi savaites po operacijos reikia pradėti gydymą lokalaus poveikio kortikosteroidu – 0,1 % deksametazono akių lašais be konservantų, po 1 lašą tris kartus per parą 2 savaites, tada sumažinti dozė iki 1 lašo du kartus per parą 1 savaitę ir iki 1 lašo kartą per parą kitą savaitę. lokalaus poveikio kortikosteroido vartojimas gali būti palaikomas nepraecinančio akių uždegimo atveju.

Implantavus turi būti sudarytas tinkamas stebėjimo planas.

Išsamios Holoclar ruošimo instrukcijos bei priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju ir atliekų tvarkymo metu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba jaučio serumui ar pelių 3T3-J2 ląstelėms.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo pabaigos datos.

Autologinis vartojimas

Holoclar skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Holoclar negalima skirti, jeigu vaistinio preparato etiketėse esantys duomenys ir partijos numeris neatitinka paciento tapatybės.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Holoclar sudėtyje yra mirtinai švitintų pelių 3T3 fibroblastų ląstelių ir sudėtyje gali būti galvijų embrioninio serumo. Pacientų, kurių jautrumas pelių ar galvijų embrioniniam serumui yra žinomas, gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Infekcijos sukėlėjo perdavimas (užkrėtimas)

Holoclar sudėtyje gali būti potencialiai infekuotos biologinės medžiagos. Nors Holoclar tiriamas dėl sterilumo ir mikoplazmų, infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Todėl Holoclar skiriantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus tinkamai juos gydyti.

Atsargumo priemonės vartojant

Reikia išsamiai įvertinti pacientą, atsižvelgiant ne tik į kandidato klinikinę poreikį, bet ir į biologinius bei patofiziologinius pakitimus žaizdos guolio aplinkoje, apibrėžti numatomą bet kurios procedūros laiką ir leisti tinkamai prigyti bei augti gyvų audinių kamieninėms ląstelėms, kurios sudaro Holoclar. Kartu atliekamas operacijas reikia atmesti ir numatyti arba atidėti iki Holoclar implantavimo.

Lydinti akių vokų netinkama padėtis, junginės randėjimas su skliauto sutrumpėjimu, ragenos nejautra ir (arba) junginės nejautra arba sunki hipestezija, sparninė plėvė ir sunkus akies išsausėjimas yra galimi komplikuojantys veiksniai. Prieš Holoclar implantavimą reikia koreguoti lydinčias akių problemas.

Bet kurių gydymo Holoclar etapų metu reikia vengti skirti vietinį lidokainą arba anestetikus, kurių sudėtyje yra adrenalino.

Pacientų, kuriems pasireiškia ūmus akių uždegimas ar infekcijos, gydymas turi būti atidėtas, kol jie pasveiks, nes dėl uždegimo gydymas gali būti nesėkmingas.

Vartoti Holoclar kartu su akių lašais, kurių sudėtyje yra benzalkonio chlorido ir (arba) kitų konservantų, nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Į Holoclar skyrimo procedūrą įtrauktas antibiotikų ir kortikosteroidų vartojimas (žr. 4.2 skyrių). Norėdami gauti aktualios informacijos apie saugą, gydytojai turi peržiūrėti šių vaistinių preparatų PCS.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Reikia vengti skirti vietinį lidokainą arba anestetikus, kurių sudėtyje yra adrenalino, nes jie mažina kolonijų susidarymo veiksmingumą.

Būtina vengti akių lašų, kurių sudėtyje yra benzalkonio chlorido ir (arba) kitų konservantų. Benzalkonio chloridas (bei kiti ketvirtinio amonio junginiai) yra citotoksiški ir akių lašai, kurių sudėtyje yra šio konservanto, gali pažeisti ragenos epitelį, ypač proliferacinę bazinę sluoksnį, atidengta implantavimo procedūros metu. Būtina vengti kitų citotoksiškų medžiagų.

Nebuvo stebėta sąveikos tarp Holoclar ir pobiopsinio / pooperacinio gydymo, siūlomo 4.2 skyriuje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Holoclar vartojimą nėštumo metu nėra.

Nėra tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu, atsižvelgiant į reikalingą pooperacinį farmakologinį gydymą, Holoclar geriau nevartoti.

Žindymas

Holoclar nerekomenduojama implantuoti žindymo metu.

Vaisingumas

Nėra klinikinių duomenų apie Holoclar poveikį vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl esamos implantavimo procedūros chirurginio pobūdžio Holoclar gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Todėl po gydymo Holoclar reikia atidėti vairavimą ir mechanizmų valdymą, o pacientai turi klausyti gydančio gydytojo patarimų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Sunkiausias nepageidaujamas poveikis yra ragenos perforacija ir opinis keratitas, kurie gali atsirasti per 3 mėnesius po Holoclar implantavimo ir yra susiję su prastu ragenos kamieninių ląstelių prigijimu, bei vazovagalinė sinkopė, pasireišianti pirmąją dieną po operacijos dėl akies skausmo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra akių sutrikimai. Dažniausiai pasitaikančios reakcijos, susijusios su chirurgine procedūra, buvo akių skausmas (4,0 %), ragenos epitelio defektas (3,4 %) ir junginės kraujosruva (2,2 %), pastaroji dažniausiai atsiradavo pirmąją dieną po operacijos ir daugumoje atvejų buvo nedidelio intensyvumo bei išnykdavo per kelias dienas negydant.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos pacientams, kuriems buvo implantuotas Holoclar, klinikinių tyrimų metu ir po pateikimo į rinką pateiktos lentelėje.

Šios kategorijos naudojamos suskirstyti nepageidaujamas reakcijas pagal pasireiškimo dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas $< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Ragenos infekcija, konjunktyvitas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Vazovagalinė sinkopė, galvos skausmas	Nedažnas
Akių sutrikimai	Junginės kraujosruva, akių kraujosruva, ragenos epitelio defektas, ragenos abrazija / erozija, glaukoma / padidėjęs akispūdis, keratitas / opinis keratitas, blefaritas, akių skausmas	Dažnas
	Junginės sąaugos, junginės granulioma, junginės hiperemija, ragenos edema, ragenos perforacija, ragenos suplonėjimas, ragenos drumstumas, , ragenos hipertrofija, akių uždegimas, hifemija, akių sudirginimas, fotofobija, entropionas, trichiazė, midriazė, padidėjęs ašarojimas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Poodinės kraujosruvos, alerginis dermatitas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Implanto metaplazija, ekstravazacija implanto vietoje, svetimkūnio buvimo akyje pojūtis	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Akių operacijos komplikacija	Dažnas
	Nepriėjimas, siūlo nutrūkimas, ilgalaikis ragenos epitelio defektas, vėmimas procedūros metu	Nedažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Akių skausmas (4,0 %) bei ragenos epitelio defektas (3,4 %) buvo dažniausios atskiros nepageidaujamos reakcijos, nesusijusios su chirurgine procedūra. Glaukoma (1,9 %) buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, laikoma susijusia su gydymu kortikosteroidais (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pranešimuose apie glaukomą įtraukiama nepageidaujama reakcija padidėjęs akispūdis.

Vaikų populiacija

Nėra informacijos apie Holoclar saugumą vaikams iki 5 metų amžiaus ir tik nedaug informacijos pacientams nuo 6 iki 17 metų. Į HLSTM01 (13, 14 ir 16 metų amžiaus), HLSTM02 (8 ir 14 metų amžiaus) ir HOLOCORE (nuo 6 iki 13 metų amžiaus) tyrimus įtrauktiems vaikas nepageidaujamų reakcijų savybės nesiskyrė nuo suaugusiųjų populiacijos.

Senyvi pacientai

Yra tik nedaug informacijos apie senyvus (n = 16, > 65 metų) ir labai senyvus (n = 4, 75–84 metų) pacientus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamąs reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nebuvo pranešta apie perdozavimo atvejus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai akių ligoms gydyti, kiti vaistai akių ligoms gydyti, ATC kodas – S01XA19

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Holoclar veikimo mechanizmas yra ragenos epitelio ir žuvusių limbo kamieninių ląstelių pakeitimas pacientams, kurių limbą sunaikino akių nudegimai. Ragenos gijimo proceso metu paskirtos kamieninės ląstelės skirtos simetriškai ir nesimetriškai pasidauginti, užtikrinant diferenciaciją ir migraciją, kad regeneruotų ragenos epitelis, bei palaikyti kamieninių ląstelių, kurios gali nuolat atkurti ragenos epitelį, atsargas.

Įprastų Holoclar farmakodinamikos tyrimų nebuvo atlikta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atliekant tris retrospektyvinius, atvejų aprašymų, neatsitiktinių imčių, nekontroliuojamus tyrimus (HLSTM01, HLSTM02 ir HLSTM04), renkant visą visų gydomų pacientų, kurių pradinė dokumentacija turima, klinikinę informaciją, toliau stebint iki 10 metų. Holoclar veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo vertinamas atliekant prospektyvinį intervencinį, tarptautinį, daugiacentrį, atvirąjį, nekontroliuojamą tyrimą (HLSTM03 arba HOLOCORE), kuriame dalyvavo iš viso 80 pacientų, ir ilgalaikį tolesnį stebėjimą (HOLOCORE FOLLOW-UP arba HOLOCORE-FU).

HLSTM01 pagrindinis tyrimas buvo daugiacentris, atvejų aprašymų, nekontroliuojamas, retrospektyvinis klinikinis tyrimas, kuris buvo atliekamas siekiant įvertinti potencialų Holoclar veiksmingumą ir saugumą grupei 106 abiejų lyčių pacientų, kuriems buvo vidutinis arba sunkus limbo kamieninių ląstelių deficitas (LSCD) dėl akių nudegimų. Vidutinio sunkumo–sunkus LSCD buvo apibūdinamas pagal mažiausiai dviejų ragenos paviršiaus kvadrantų invaziją paviršinėmis naujomis kraujagyslėmis.

Į pirminę veiksmingumo analizę buvo įtraukta iš viso 104 pacientai, kurių amžius nuo 13 iki 79 metų (vidutinis amžius 46,8 metų). Vaistinio preparato paskyrimo metu vidutinė ligos trukmė nuo sužalojimo buvo 18 metų (mediana – 10 metų), 99 % pacientų ragena buvo drumsta ir 90 % iš jų regėjimas buvo labai sutrikęs (1/10 ar mažiau Snellen diagramoje). Procedūros sėkmė buvo vertinama remiantis stabilaus ragenos epitelio buvimo (t. y. nesant epitelio defektų) be reikšmingo neovaskuliarizacijos atkryčio (ne daugiau nei vienas kvadrantas neapimant centrinės ragenos srities) 12 mėnesių po intervencijos. Buvo pranešta apie iš viso 75 (72,1 %) gydymo atvejus su sėkmingais rezultatais. Šie rezultatai buvo patvirtinti atlikus jautrumo analizę, kai nepriklausomas vertintojas iš koduotų pacientų akių fotografijų, atliktų prieš Holoclar implantavimą ir po to, įvertino paviršinę neovaskuliarizaciją.

Kaip antrinis veiksmingumo vertinimas buvo vertinti papildomi kliniškai susiję parametrai.

Pacientų, kuriems pasireiškė simptomai (skausmas, deginimas ar fotofobija), santykis reikšmingai sumažėjo nuo priešoperacinio laikotarpio (40 pacientų su mažiausiai vienu simptomu 38,5 %) iki vienerių metų po procedūros (12 pacientų, 11,5 %).

Penkiasdešimt vienam pacientui (49,0 %) pagerėjo regėjimo aštrumas bent viena pilna eilute Snellen diagramoje (arba viena kategorija sunkaus pažeidimo atvejais). Pacientų, kurių regėjimo aštrumas pagerėjo, santykis buvo didesnis tarp tų, kuriems nebuvo ragenos stromos rando (15/18 pacientų, 83,3 %) palyginti su tais, kurie turėjo randą (36/81 pacientai, 44,4 %). Kai regėjimo aštrumo kategorinės reikšmės buvo konvertuotos į raiškos minimalaus kampo logaritmą (LogMAR), 47 % atvejų (40 palyginti su 85 be trūkstančių reikšmių) patyrė pagerėjimą, lygų ar didesnę nei 3 Snellen linijų ekvivalentas.

Penkiasdešimt septyniems pacientams panaudojus vaistinį preparatą atlikta keratoplastika, kurių sėkmės dažnis praėjus vieneriems metams po ragenos transplantacijos (t.y. su stabilium ragenos epitelium be reikšmingo neovaskuliarizacijos atkryčio) buvo 42,1 % (N=24).

HOLOCORE pagrindinis tyrimas buvo tarptautinis, daugiacentris, prospektyvinis, atvirasis, nekontroliuojamas intervencinis klinikinis tyrimas, skirtas Holoclar veiksmingumui ir saugumui atkuriant ragenos epitelį pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus LSCD dėl akių nudegimų, įvertinti. Tyrime iš viso dalyvavo abiejų lyčių 76 suaugusieji ir 4 pacientai vaikai. Pacientai vaikai buvo įtraukti saugumui įvertinti.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems nustatyta transplantacijos sėkmė praėjus 12 mėnesių nuo pirmojo gydymo. Transplantacijos sėkmę vertino nepriklausomi vertintojai, remdamiesi 2D vaizdais, praėjus vieneriems metams nuo pirmojo gydymo, sėkmė nustatyta 41 % suaugusių pacientų, kurių rezultatus buvo galima vertinti, 57,8 % pacientų per tą patį laikotarpį sumažėjo paviršinės ragenos neovaskuliarizacijos laipsnis.

Pacientų, kuriems nustatyta sėkminga transplantacija ir kiti geri rezultatai, tyrimo tyrėjams atliekant tiesioginį instrumentinį ir klinikinį vertinimą, dalis buvo didesnė nei nepriklausomiems vertintojams vertinant pagal vaizdus; t. y., tyrimo tyrėjų nustatytas bendras gydymo rezultatas buvo sėkmingas 77,0 % pacientų ir 82 % pacientų nebuvo epitelio defektų.

Taip pat transplantacijos sėkmė vertinant nepriklausomiems vertintojams buvo didesnė, kai buvo vertinama pagal Globalaus konsensuso popierines rekomendacijas – 50,9 % pacientų rezultatas buvo palankus. Panašiai LSCD stadijų nustatymas pagal Globalaus konsensuso popierines rekomendacijas

buvo didesnis (60,9 %) nei rodiklis, vertinamas naudojant kvadrantų metodą (57,8 % pacientų sumažėjo paviršinės ragenos neovaskuliarizacijos laipsnis, vertinant nepriklausomiems vertintojams).

Galutinio apsilankymo metu 82 % pacientų, kurie apsilankė, nebuvo epitelio defektų, 49,2 % buvo normali limbo hiperemija bei 44,3 % buvo normalus ragenos jautrumas. Ilgai trunkantys LSCD simptomai pagerėjo, 75,4 % pacientų nebuvo nudegimų ir 78,7 % skausmas nebesireiškė. Vertinant bendrą regėjimą, nustatytas geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimas, kuris visais laiko momentais buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$), tuo tarpu bendra sveikatos būklė apskritai išliko nepakitusi.

Pacientai, kuriems HOLOCORE tyrimo pabaigoje nustatytas sėkmingas Holoclar prigijimas (rezultatas praėjus vieneriems metams po Holoclar implantavimo) buvo įtraukti į HOLOCORE-FU tyrimą, skirtą Holoclar implantavimo ilgalaikiam saugumui ir toleravimui nustatyti bei naudai iki šešerių metų nuo gydymo laikotarpiu patvirtinti. Veiksmingumas išliko visą tolesnio stebėjimo laikotarpį, nustatyta nuo mažiausiai 60,0 % praėjus vieneriems metams nuo transplantacijos (HOLOCORE-FU tyrimo 1 dieną) iki daugiausiai 100 % praėjus šešeriams metams nuo transplantacijos sėkmė (HOLOCORE-FU tyrimo 1 800 dieną). Vertinant ilgalaikį saugumą ir toleravimą, buvo apjungtos pagrindinio ir tolesnio stebėjimo tyrimų nepageidaujamos reakcijos, taip pat siekiant užtikrinti galimo saugumo modelio identifikavimą tęstinį tolesnio stebėjimo laikotarpį. Tolesnio stebėjimo tyrimo metu naujo sunkaus nepageidaujamo reiškinio nenustatyta; pranešta apie 1 su Holoclar susijusį ragenos drumstumo atvejį.

Taip pat praėjus dvejiems metams nuo Holoclar implantavimo, pacientams, kuriems buvo atlikta keratoplastika, nustatyta sėkminga ragenos transplantacija: 85,7 % ($n/N = 12/14$ vertinant kvadrantų metodu ir 93,3 % ($n/N = 14/15$), kai sėkmė buvo parenta bendru tyrėjo klinikinio vertinimu.

Tyrimo rezultatai taip pat rodo sinergiją tarp ACLSCT su Holoclar ir keratoplastiką gydant LSCD.

Senyvi pacientai

Į HLSTM01 tyrimą buvo įtraukti iš viso septyni pacientai (6,7 % tyrimo populiacijos), kurių amžius tyrimo pradžioje buvo 65 metai ir daugiau, ir papildomai septyni pacientai (24,1 %) iš pradžių buvo įtraukti į HLSTM02 bei 6 pacientai (8,2 %) buvo įtraukti į HOLOCORE. Nors tiriamųjų skaičius ribotas, šių tyrimų duomenys parodė, kad sėkmės dažnis ir veiksmingumo lygis panašus į nustatytą gydymams pacientams apskritai.

HOLOCORE-FU tyrimo metu surinkti ilgalaikiai duomenys patvirtino Holoclar saugumą, nes nenustatyta susijusių nepageidaujamų reiškinių, o veiksmingumo rodiklis išliko. Dviem iš 4 pacientų, toliau stebėtų ilgalaikio tyrimo metu, rezultatas buvo sėkmingas: 1 pacientui išliko sėkmė kaip HOLOCORE ir 1 pacientui pasiekta sėkmė po keratoplastikos. Tarp dviejų kitų, kurių rezultatas buvo nesėkmingas, remiantis CNV matavimu kvadrantais, vienas buvo įvertintas kaip sėkmingas atliekant tyrėjo klinikinį vertinimą, galutinis sėkmės rodiklis buvo 75 %, remiantis bendru tyrėjo vertinimu.

Vaikų populiacija

Į HLSTM01 ir HLSTM02 tyrimus buvo įtraukti iš viso penki 8-17 metų pacientai. Tų pacientų nepageidaujamų reakcijų duomenys nesiskyrė nuo suaugusiųjų populiacijos.

Į HOLOCORE tyrimą buvo įtraukti 4 pacientai, kurių amžius buvo nuo 6 iki 13 metų (2 vyriškos lyties ir 2 moteriškos lyties). Šie keli pacientai nebuvo įtraukti į veiksmingumo analizę, bet visi parametrai rodė veiksmingumo lygį, panašų į bendrą gydomiems pacientams nustatytą lygį. Vaikų grupėje iš viso pasireiškė 12 NR, nė viena nebuvo laikoma sunkia, 2 buvo laikomos galimai susijusiomis su chirurgine procedūra, susijusia su Holoclar transplantacija, bet nė viena nebuvo susijusi su Holoclar.

Ilgalaikiai duomenys, surinkti HOLOCORE-FU tyrimo metu, apie tyrime dalyvavusius 2 tiriamuosius vaikus (6 ir 13 metų) patvirtino Holoclar saugumą, nes susijusių nepageidaujamų reiškinių nenustatyta. Šių pacientų veiksmingumo rezultatas buvo nesėkmingas, tai patvirtina jų neigiamą rezultatą HOLOCORE tyrime, taikant 1 metų tolesnį stebėjimą. Buvo pateikta ilgalaikė informacija apie kitus du vaikus, gydytus HOLOCORE tyrimo metu, kurių rezultatas buvo sėkmingas praėjus 1 metams ir kurie nebuvo įtraukti į tolesnio stebėjimo tyrimą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vaistinis preparatas implantuojamas lokaliai.

Holoclar pobūdis ir numatoma klinikinė paskirtis yra tokie, kad įprasti absorbcijos, biotransformacijos ir eliminacijos farmakokinetikos tyrimai netaikomi. Imunohistocheminis pacientų, kuriems buvo atlikta keratoplastika, ragenos tyrimas po gydymo Holoclar parodė, kad transplantuotos kamieninės ląstelės atkuria normalų sluoksniuotą ragenos epitelį, kuris neslankioja junginėje arba žemyn ir neįsiterpia į bazinės akies struktūras.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Žmogaus autologinių ląstelių kultūrų tumurogeniškumo tyrimų *in vitro* iki klinikinių tyrimų saugumo duomenų yra nedaug. Šie tyrimai apėmė ląstelių kariotipą, nuo adhezijos nepriklausomą augimą (ląstelių augimą minkštame agare) ir nuo augimo faktoriaus priklausomą proliferaciją. Tyrimai *in vitro* neparodė jokių nuo fiksavimo nepriklausomo, nuo augimo faktoriaus nepriklausomo augimo, nenormalaus kariotipo arba imortalizacijos reiškinių, kurie reikštų tumurogeninį potencialą, įrodymų.

Holoclar saugumas parodytas rezultatais, gautais iš dviejų retrospektyvinių klinikinių tyrimų.

Įprasti iki klinikiniai reprodukcijos ir vystymosi toksiškumo tyrimai nelaikomi tinkamais, atsižvelgiant į autologinio suaugusių ląstelių vaistinio preparato pobūdį ir numatytą klinikinį vartojimą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Transportavimo terpė (pagal Dulbecco modifikuota Eagle terpė, papildyta L-glutaminu)
Fibrino pagrindas.

6.2 Nesuderinamumas

Oficialių Holoclar suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais pooperaciniu laikotarpiu, kol bus visiškai atkurtas ragenos epitelio vientisumas. Išimtyms yra ne lokalaus poveikio antibiotikai profilaktikai ir kortikosteroidai iš karto po operacijos.

6.3 Tinkamumo laikas

36 valandos.

Holoclar reikia implantuoti ne vėliau nei per 15 minučių atidarius vidinę talpyklę.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti 15 °C–25 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Negalima švitinti (pvz., rentgeno spinduliais).

Negalima sterilizuoti.

Vidinę plieninę talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad preparatas būtų apsaugotas nuo bakterinio, grybelinio ar virusinio užteršimo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Holoclar tiekiamas kaip viena individuali gydymo dozė, laikoma talpyklėje su užsukamu dangteliu. Kiekvienoje talpyklėje yra 3,8 cm² autologinio žmogaus ragenos epitelio, prisitvirtinusio prie fibrino pagrindo ir panardinto į transportavimo terpę.

Talpyklė įdėta į antrinę plastikinę talpyklę, kuri įdėta į sandarų sterilų plastikinį maišelį. Sandarus maišelis įdėtas į nesterilią, termiškai izoliuotą organų transplantacijos dėžę su temperatūros kontrolės prietaisu. Galiausiai termiškai izoliuota dėžė įdedama į užtrauktuku užsandarintą krepšį transportavimui.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Holoclar turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra biologinės medžiagos. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Holoclar, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Holoclar skirtas tik autologiniam vartojimui. Prieš implantavimą reikia atidžiai sutikrinti paciento tapatybę su paciento / donoro tapatybe siuntimo dokumentuose ir ant vaistinio preparato talpyklės.

Negalima purtyti ar vartyti, vengti kitokio mechaninio poveikio Holoclar talpyklei.

Holoclar negalima sterilizuoti. Talpyklę ir dangtelį reikia kruopščiai apžiūrėti, ar nėra pažeidimų. Jeigu Holoclar vidinė pakuotė yra pažeista, jeigu pakitusi preparato išvaizda ir (arba) yra matomų dalelių, vaistinio preparato negalima vartoti ir jį reikia grąžinti gamintojui. Jeigu temperatūra, stebima izoliuotoje dėžėje, nukrypsta nuo laikymo sąlygų, susisiekite su gamintoju.

Daugiau informacijos žr. mokomojoje medžiagoje.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Reikia vengti atsitiktinės Holoclar ekspozicijos. Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Holoclar, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra galimai užkrėstos biologinės medžiagos. Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Holoclar (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

Holostem s.r.l.,
Via Glauco Gottardi 100,
41125, Modena,
Italija
Telefonas: +39 059 2058070
Faksas: +39 059 2058115

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/987/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. vasario 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2024 m. vasario 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, išsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Toliau išvardytos papildomos rizikos mažinimo priemonės yra būtinos saugiam ir veiksmingam vaistinio preparato vartojimui.

Mokomoji medžiaga sveikatos priežiūros specialistams, skirta išmokyti tinkamai vartoti vaistinį preparatą ir sumažinti riziką, kurioje aprašomi šie pagrindiniai elementai:

- pacientų atranka;
- pacientų atsekamumas ir identifikuojančių duomenų naudojimas;
- biopsija, implantavimas ir tolesnė priežiūra;
- kontraindikuotinas akių lašų, kurių sudėtyje yra benzalkonijaus chlorido, naudojimas;
- reikia vengti kartu vartoti vietinį lidokainą arba anestetikus, kurių sudėtyje yra adrenalino;
- glaukomos ir blefarito rizika;
- skatinimas įtraukti į registrą;
- pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją.

Mokomoji medžiaga taip pat turi apimti Mokomąjį vadovą ir mokymo programą, kuri leis patikrinti, ar gydytojas suprato pateiktą mokomąją medžiagą.

Mokomoji medžiaga pacientams ir (arba) prižiūrintiems asmenims, kurioje aprašomi šie pagrindiniai elementai:

- draudžiamas akių lašų, kurių sudėtyje yra benzalkonijaus chlorido, naudojimas;
- gydymo antibiotikais ir kortikosteroidais po transplantavimo nepageidaujamas reakcijos;
- pacientų informavimas apie registrą;
- pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽTRAUKTUKU UŽSANDARINTAS KREPŠYS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Holoclar 79 000–316 000 ląstelių/cm² gyvo audinio ekvivalentas.

Ex vivo padaugintos autologinės žmogaus ragenos epitelio ląstelės, tarpe kurių yra kamieninių ląstelių.

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

Holoclar sudaro permatomas apvalus lapelis su nuo 300 000 iki 1 200 000 gyvybingų autologinių žmogaus ragenos epitelio ląstelių (79 000–316 000 ląstelių/cm²), įskaitant vidutiniškai 3,5 % (nuo 0,4 iki 16 %) limbo kamieninių ląstelių ir iš kamieninių ląstelių kilusias besidauginančias ir galutinai diferencijuotas ląsteles, prisitvirtinusias prie palaikomojo 2,2 cm skersmens fibrino sluoksnio ir laikomas transportavimo terpėje.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Transportavimo terpė (pagal Dulbecco modifikuota Eagle terpė, papildyta L-glutaminu).

Fibrino pagrindas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Gyvo audinio ekvivalentas.

Kiekvienoje talpyklėje yra 3,8 cm² autologinio žmogaus ragenos epitelio, prisitvirtinusio prie fibrino pagrindo ir panardinto į transportavimo terpę.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skirta implantuoti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Galimai infekuota biologinė medžiaga.

Tvarkyti atsargiai, vengti purtymo, apvertimo ar kitokio mechaninio poveikio.

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki Diena / mėnuo / metai
Laiku: valanda / minutė (CET)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 15 °C–25 °C temperatūroje
Vidinę plieninį talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad preparatas būtų apsaugotas nuo bakterinio, grybelinio ar virusinio užteršimo.
Negalima užšaldyti
Negalima sterilizuoti
Negalima švitinti (pvz., rentgeno spinduliais)
Kiekviena serija siunčiama kontroliuojamos temperatūros termiškai izoliuotoje organų transplantatų dėžėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra galimai užkrėstos biologinės medžiagos. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/987/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<Duomenys nebūtini.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

<Duomenys nebūtini.>

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PLASTIKINIS MAIŠELIS (TRETINIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Holoclar 79 000–316 000 ląstelių/cm² gyvo audinio ekvivalentas.

Ex vivo padaugintos autologinės žmogaus ragenos epitelio ląstelės, tarpe kurių yra kamieninių ląstelių.

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

Holoclar sudaro permatomas apvalus lapelis su nuo 300 000 iki 1 200 000 gyvybingų autologinių žmogaus ragenos epitelio ląstelių (79 000–316 000 ląstelių/cm²), įskaitant vidutiniškai 3,5 % (nuo 0,4 iki 16 %) limbo kamieninių ląstelių ir iš kamieninių ląstelių kilusias besidauginančias ir galutinai diferencijuotas ląsteles, prisitvirtinusias prie palaikomojo 2,2 cm skersmens fibrino sluoksnio ir laikomas transportavimo terpėje.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Transportavimo terpė (pagal Dulbecco modifikuota Eagle terpė, papildyta L-glutaminu)

Fibrino pagrindas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Gyvo audinio ekvivalentas.

Kiekvienoje talpyklėje yra 3,8 cm² autologinio žmogaus ragenos epitelio, prisitvirtinusio prie fibrino pagrindo ir panardinto į transportavimo terpę.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Skirta implantuoti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Galimai infekcinė biologinė medžiaga.

Tvarkyti atsargiai, vengti purtymo, apvertimo ar kitokio mechaninio poveikio.

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki : Diena / mėnuo / metai
Laiku: valanda / minutė (CET)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 15 °C–25 °C temperatūroje.
Vidinę plieninę talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad preparatas būtų apsaugotas nuo bakterinio, grybelinio ar virusinio užteršimo.
Negalima užšaldyti.
Negalima sterilizuoti.
Negalima švitinti (pvz., rentgeno spinduliais).
Kiekviena serija siunčiama kontroliuojamos temperatūros termiškai izoliuotoje organų transplantatų dėžėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra galimai užkrėstos biologinės medžiagos. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/987/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija
Paciento vardas ir pavardė:
Paciento gimimo data:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<Duomenys nebūtini.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

<Duomenys nebūtini.>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
TALPYKLĖ UŽSUKAMU DANGTELIU**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Holoclar

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

DATA:

VALANDA: (Laiko zona)

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

REGISTRUOTOJAS: Holostem s.r.l.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Holoclar 79 000–316 000 ląstelių/cm² gyvo audinio ekvivalentas

Ex vivo padaugintos autologinės žmogaus ragenos epitelio ląstelės, tarp kurių yra kamieninių ląstelių.

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums duodant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į chirurgą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į chirurgą. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

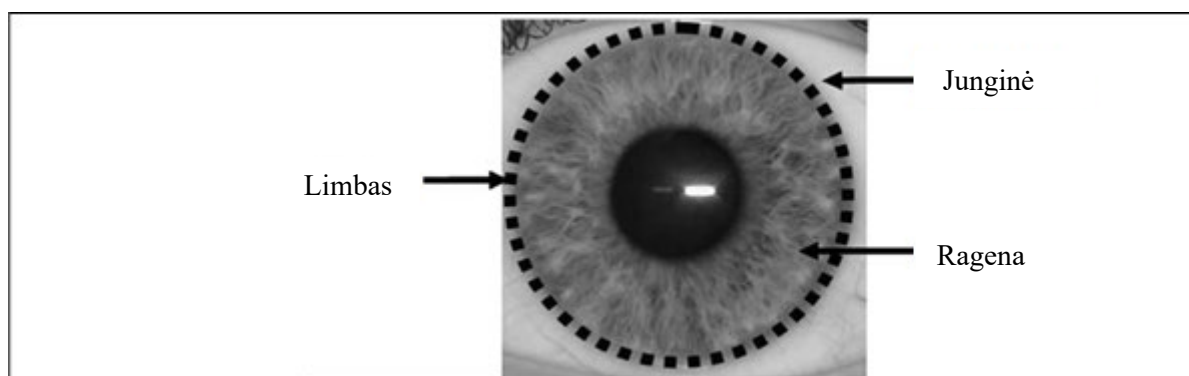
1. Kas yra Holoclar ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Holoclar
3. Kaip vartoti Holoclar
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Holoclar
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Holoclar ir kam jis vartojamas

Holoclar yra preparatas, naudojamas pakeisti pažeistas ragenos (skaidrus sluoksnis, kuris padengia spalvotą rainelę akies priekyje) ląsteles, įskaitant limbo ląsteles, kurios įprastai padeda palaikyti jūsų akies sveikatą.

Holoclar sudaro Jūsų pačių ląstelių, kurios buvo užaugintos (*ex vivo* padaugintos) iš limbo ląstelių mėginio, paimto iš Jūsų akies nedidelės chirurginės procedūros, vadinamos biopsija, metu, sluoksnis. Kiekvienas Holoclar preparatas pagamintas individualiai ir skirtas tik vienam gydymui, nors gydymą galima pakartoti. Ląstelės, naudojamos pagaminti Holoclar, vadinamos autologinėmis limbo ląstelėmis.

- **Autologinis** reiškia, kad tai yra Jūsų nuosavos ląstelės.
- **Limbas** yra akies dalis. Tai yra apvadai, supantis Jūsų akies spalvotą centrą (rainelę). Paveikslėlyje pavaizduota, kurioje vietoje limbas yra Jūsų akyje.
- Limbe yra **limbo ląstelių**, kurios įprastai padeda palaikyti Jūsų akies sveikatą ir kai kurios iš jų yra **kamieninės ląstelės**, kurios gali tapti naujomis ląstelėmis. Šios naujos ląstelės gali pakeisti pažeistas ląsteles Jūsų akyje.



Holoclar yra implantuojamas, kad pakeistų pažeistą akies paviršių suaugusiems. Kai akis yra labai pažeista fiziškai ar cheminiu nudegimu, gali atsirasti daug randų ir limbas gali būti pažeistas. Dėl limbo pažeidimo sustoja normalus gijimas, tai reiškia, kad akies pažeidimas niekada tinkamai neužgis.

Paėmus sveikų limbo ląstelių naujas sveiko audinio sluoksnis laboratorijoje užauginamas ant palaikomojo fibrino, baltyminio karkaso, sluoksnio. Šį audinio sluoksnį chirurgas implantuoja į pažeistą rageną, o tai Jūsų akiai padeda įprastai sugyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Holoclar

Holoclar skirti draudžiama:

- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba jaučio serumui ir ląstelėms.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su chirurgu, prieš pradėdami vartoti Holoclar.

Holoclar yra ruošiamas individualiai iš Jūsų nuosavų ląstelių, kad Jums tiktų, ir jo negalima naudoti niekam kitam, tik Jums patiems.

Jeigu sergate ūmine akių infekcija arba Jūsų akys patino, paraudo (atsirado uždegimas), Jūsų gydymą reikia atidėti, kol pasveiksite.

Kai gaminamas Holoclar, naudojamos dvi gyvūninės kilmės sudėtinės dalys. Viena yra galvijų fetalinis serumas iš karvių, naudojamas padėti augti Jūsų ląstelėms. Kita sudėtinė dalis yra specialios rūšies inaktyvintos pelių ląstelės, kurios naudojamos auginti Jūsų limbo ląstelėms. Jeigu esate alergiška (-as) bet kuriai šių sudėtinių dalių, Jums nebus galima skirti šio vaisto (žr. dalį aukščiau Holoclar skirti negalima).

Jeigu turite toliau nurodytų problemų su savo akimis, prieš vartojant šį vaistą, problemas reikia pašalinti:

- nelygūs akių vokai;
- junginės (apsauginis Jūsų akių baltymų sluoksnis) randai su pažeidimu, kur ji pereina į akių vokų vidų (skliauto sutrumpėjimas);
- Jūsų akys negali jausti skausmo (ragenos ar junginės nejautra ar hipestezija);
- junginės augimas virš ragenos (sparninė plėvė);
- labai sausa akis.

Kitos priežastys, kai negalima vartoti Holoclar

Net jeigu chirurgas jau paėmė nedidelį limbo ląstelių mėginį (biopsiją), kurio reikia vaistui, gali būti, kad Jūsų nebus galima gydyti Holoclar. Tai tokie atvejai, kai biopsija nėra pakankamai gera Holoclar pagaminti, ląstelių negalima užauginti laboratorijoje ar užaugintos ląstelės neatitinka visų kokybės reikalavimų. Jūsų chirurgas apie tai jus informuos.

Vaikams ir paaugliams

Iki šiol buvo gydytas tik nedidelis vaikų skaičius, todėl yra nedaug duomenų apie tai, ar gydymas yra saugus vaikams, ar koks jo veiksmingumas galėtų būti.

Inkstų ir kepenų problemos

Jei turite kepenų arba inkstų problemų, pasitarkite su chirurgu, prieš pradėdami gydymą.

Kiti vaistai ir Holoclar

Kai kurių akių lašų sudėtyje yra konservanto, kuris vadinamas benzalkonio chloridu. Šis ingredientas pažeis ląsteles, iš kurių pagamintas Holoclar. Nevartokite akių lašų, kurių sudėtyje benzalkonio chlorido ir (arba) kitų konservantų. Paprašykite gydytojo ar vaistininko patarimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba žindote kūdikį, gydymą šiuo preparatu reikia atidėti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Holoclar chirurgas įdeda į Jūsų akį ir tai turės įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Todėl nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kai Holoclar bus įdėtas į Jūsų akį, kol Jūsų chirurgas pasakys, kad yra saugu tai daryti. Kruopščiai laikykitės jų patarimų.

3. Kaip vartoti Holoclar

Holoclar gali paskirti ir įdėti tik akių chirurgas ligoninėje. Gydymas Holoclar yra dviejų etapų procedūra.

1 vizitas: paimama biopsija

Pirmojo vizito metu chirurgas atliks biopsiją, t.y. labai nedidelio audinių kiekio, kuriame yra audinių su limbo ląstelėmis, paėmimą (iš Jūsų akies). Prieš biopsiją chirurgas Jums skirs akių lašų nuskausminti Jūsų akį ir chirurgiškai paims biopsiją. Ši biopsija bus paimta, kad būtų galima pagaminti Holoclar. Paėmęs biopsiją Jūsų chirurgas Jums paskirs antibiotikų kursą, kad sumažintų infekcijos tikimybę.

Holoclar pagaminti užtruks kelias savaites.

2 vizitas: Holoclar implantavimas

Antro vizito metu chirurgas:

- nuskausmins Jūsų akį
- pašalins ragenos randinį paviršių
- jį pakeis Holoclar.

Operacijos dieną chirurgas nuskausmins Jūsų akį ir tada siūlėmis pritvirtins Jūsų naujos ragenos kraštą, kad Holoclar tvirtai laikytųsi. Jūsų vokai bus užklijuoti tris dienas, o Jūsų akis sutvarstyta 10–15 dienų po implantavimo.

Po operacijos Jums bus skirtas vaistų kursas, kad būtų užtikrintas visiškas išgyjimas: antibiotikai, kad sumažėtų infekcijos rizika, ir steroidai, kad sumažėtų patinimas ir sudirginimas. **Labai** svarbu, kad vartotumėte visus chirurgo Jums paskirtus vaistus, kitaip Holoclar neveiks.

Daugiau informacijos apie Jums skiriamus vaistus skaitykite kiekvieno vaisto pakuotės lapelyje.

Klauskite chirurgo, jeigu turite klausimų apie gydymą Holoclar.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dauguma šalutinių poveikių pasireiškia akiai, kai kuriuos iš jų sukelia operacija arba susijęs farmakologinis gydymas. Dauguma šalutinių poveikių yra lengvi ir išnyksta per kelias savaites po operacijos.

Sunkiausias šalutinis poveikis yra nesėkmingo gydymo sukeltos ragenos problemos (erozija) ir ragenos perforacija, kurios gali atsirasti per 3 mėnesius po Holoclar implantavimo. Tokiais atvejais kreipkitės į savo chirurgą.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujavimas operacijos vietoje, kur buvo įdėtas Holoclar;
- ragenos problemos (erozija);
- padidėjęs akispūdis (glaukoma);
- akių skausmas;
- ragenos uždegimas;
- vokų uždegimas (blefaritas);
- akių komplikacijos, kurias sukelia operacija.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- akių sutrikimai – akių vokų standumas, kraujosruvos akyse, akių patinimas ir uždegimas, ragenos perforacija, suplonėjimas ir drumstumas, akių dirginimas, akies voko pasisukimas, blakstienų augimas į vidų, vyzdžio išsiplėtimas ir ašarojimas;
- jautrumas šviesai;
- apaugimas apie implantą (metaplazija);
- svetimkūnio buvimo akyje pojūtis;
- ragenos infekcija;
- akies junginės uždegimas (konjunktyvitas);
- siūlių suplyšimas;
- alpulis;
- galvos skausmas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- akių vokų odos kraujavimas;
- alerginis dermatitas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite chirurgui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip Holoclar laikomas

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ar ne žemesnėje kaip 15 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Laikyti Holoclar plieninėje talpyklėje, įdėtoje į plastikinį maišelį, iki pat operacijos, kad jis būtų apsaugotas nuo užteršimo bakterijomis.

Holoclar negalima švitinti ar sterilizuoti.

Kadangi šis vaistas bus naudojamas Jūsų operacijos metu, ligoninės darbuotojai atsako už tinkamą vaisto laikymą prieš vartojimą ir vartojimo metu bei už tinkamą išmetimą.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Holoclar sudėtis

- Veikliąją medžiagą sudaro 300 000–1 200 000 Jūsų gyvybingų akies ląstelių, iš jų vidutiniškai 3,5 % yra kamieninės ląstelės. Kiekviename Holoclar kvadratiniam centimetre yra 79 000–316 000 ląstelių.
- Yra dvi pagalbinės medžiagos: viena yra fibrinas – skaidrus palaikomasis sluoksnis, naudojamas išlaikyti Holoclar nepažeistą, kita – skystis ląstelėms flakone laikyti, susidedantis iš aminorūgščių, vitaminų, druskų ir angliavandenių, vadinamas pagal Dulbecco modifikuota Eagle terpe, papildyta L-glutaminu.

Holoclar išvaizda ir kiekis pakuotėje

Holoclar yra ląstelių sluoksnis, skirtas implantuoti į Jūsų akį. Ląstelės išlaikomos gyvos mažoje sterilioje talpyklėje. Vaistas įdėtas į kelis pakuotės sluoksnius, kurie saugo vaistą nuo bakterijų ir užtikrina, kad Holoclar būtų pastovioje temperatūroje 36 valandas, jeigu laikomas kambario temperatūroje (15-25 °C).

Kiekvienoje pakuotėje yra individuali gydomoji dozė, kuri yra pakankamai didelė, kad uždengtų Jūsų ragėną.

Registruotojas ir gamintojas

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100,

Modena ,41125,

Italija

Telefonas: +39 059 2058070

Faksas: +39 059 2058115

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Holoclar turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus ragenos epitelio ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Holoclar, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Holoclar yra pažangiosios terapijos vaistinis preparatas, paruoštas implantuoti.

Holoclar turi skirti tinkamai išmokytas ir kvalifikuotas chirurgas.

Skyrimas

Implantavimas

Holoclar skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems

pacientams. Holoclar negalima skirti, jeigu vaistinio preparato etiketėse esantys duomenys ir partijos numeris neatitinka paciento tapatybės.

Holoclar turi būti skiriamas aseptinėmis sąlygomis kartu su limbo peritomija, junginės atkėlimu ir ragenos fibrovaskulinio audinio ekscizija ruošiant defekto guolį. Tuomet po atkelta jungine pritaikomas kultivuotas audinys. Įdėklo perteklius apkerpamas, o kraštai uždengiami jungine užsiuvant 2 ar 3 dygsniais (siūlėmis) 8/0 vikrilu ar šilku, kad suformuoti fizinį pažeidimo užsandinimą ir apsaugoti implantą. Akių vokai užklijuojami užmerkti virš įdėklo steriliu juostiniu tvarsčiu.

Holoclar paprastai implantuojamas taikant vietinę retrobulbarinę ar parabolbarinę anesteziją. Chirurgo nuožiūra galima taikyti kitas anestetines procedūras, tik reikia vengti taikyti vietinę nejautrą lidokainu arba skirti anestetikus, kurių sudėtyje yra adrenalino.

Vartoti Holoclar kartu su akių lašais, kurių sudėtyje yra benzalkonio chlorido ir (arba) kitų konservantų, nerekomenduojama.

Į Holoclar skyrimo procedūrą įtrauktas antibiotikų ir kortikosteroidų vartojimas.

Po implantavimo reikia skirti tinkamą vietinių ir sisteminių vaistinių preparatų nuo uždegimo kursą ir profilaktinį antibiotikų kursą.

Implantavus turi būti sudarytas tinkamas stebėjimo planas.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Holoclar, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Holoclar (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.