

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AKANTIOR 0,8 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține polihexanidă 0,8 mg (0,08% m/m). O picătură (aproximativ 0,032 g) conține în medie polihexanidă 0,025 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare picătură de soluție conține fosfați aproximativ 0,4 mg, echivalent cu 11 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție în recipient unidoză (picături oftalmice)

Soluție limpede, incoloră, practic fără particule vizibile.

pH: 5,6-6,0

Osmolalitate: 270-330 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AKANTIOR este indicat pentru tratamentul keratitei cu *Acanthamoeba* la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

AKANTIOR trebuie prescris de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul keratitei cu *Acanthamoeba*.

Doze

Tratamentul cu AKANTIOR trebuie inițiat cât mai timpuriu posibil în timpul infecției cu *Acanthamoeba*.

Adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 12 ani

Doza recomandată este de 1 picătură de AKANTIOR în ochiul afectat, conform următoarei scheme de tratament:

Faza de tratament intensiv cu durata de 19 zile:

- de 16 ori pe zi la intervale de 1 oră, numai în timpul zilei, timp de cinci zile
- de 8 ori pe zi la intervale de 2 ore, numai în timpul zilei, timp de încă șapte zile
- de 6 ori pe zi la intervale de 3 ore, numai în timpul zilei, timp de încă șapte zile

Faza de continuare a tratamentului:

- de 4 ori pe zi la intervale de 4 ore, până la vindecare (adică vindecare corneeană, absența inflamației corneene sau absența semnelor de infecție), dar nu mai mult de 12 luni.

Reinițierea tratamentului intensiv

Faza schemei de tratament intensiv cu durată de 19 zile poate fi reinițiată dacă survine o agravare (sau exacerbare) a inflamației oculare în timpul fazei de continuare a tratamentului, iar rezultatul la cultura de *Acanthamoeba* este negativ. Tratamentul cu AKANTIOR trebuie oprit dacă agravarea este însoțită de un rezultat pozitiv la cultură.

Oprirea tratamentului

Administrarea AKANTIOR trebuie oprită la pacienții la care nu se obține vindecarea în decurs de 12 luni de la inițierea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AKANTIOR la copii cu vârstă sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârstă de 65 ani și peste.

Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

Pentru o singură utilizare.

Conținutul recipientului unidoză trebuie utilizat imediat după deschidere.

Pacienții trebuie instruiți:

- Să evite contactul dintre vârful recipientului unidoză și ochi sau pleoape.
- Să utilizeze soluția imediat după deschiderea recipientului unidoză și să arunce recipientul după aceea.
- Să administreze AKANTIOR la cel puțin 5 minute după orice alt medicament oftalmic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Subiecți cu necesitate urgentă de intervenție chirurgicală oftalmologică din cauza keratitei cu *Acanthamoeba* în stadiu avansat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

AKANTIOR poate cauza disconfort ocular ușor până la moderat (de exemplu durere oculară) și înroșire a ochiului.

Pacientului trebuie să i se recomande să se adreseze medicului în cazul unei probleme sau al unei reacții oculare severe.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea AKANTIOR la subiecți cu tulburări asociate imunodeficienței sau care necesită tratament imunosupresor sistemic.

Excipienți

AKANTIOR conține fosfați. Cazurile de calcifiere corneană au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor de ochi care conțin fosfat la unii pacienți cu afectarea semnificativă a corneei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Interacțiunile locale cu alte medicamente nu pot fi excluse.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic topic, AKANTIOR trebuie administrat la cel puțin 5 minute după ultima administrare.

Întrucât absorbția sistemică a polihexanidei după utilizarea AKANTIOR este neglijabilă sau nedetectabilă, nu se anticipează interacțiuni cu medicamente sistemice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea polihexanidei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale după administrarea orală nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea AKANTIOR în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă polihexanida se excretă în laptele uman.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu AKANTIOR având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele polihexanidei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AKANTIOR are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, întrucât poate cauza vedere încețoșată temporară sau alte tulburări de vedere, care se anticipează să dureze câteva minute după administrare. Dacă după administrare apare vedere încețoșată, pacientul trebuie să aștepte până când vederea devine clară înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt durere oculară (13,0%) și hiperemie oculară (11,6%). Cele mai grave sunt perforație corneeană (1,4%), necesitate de transplant corneean (1,4%) și afectare vizuală (1,4%), care fac parte și din evoluția naturală a bolii.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost observate în studii clinice la pacienți tratați cu AKANTIOR, cu o posibilitate rezonabilă de a fi fost cauzate de medicament. Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și în funcție de termenul preferat). Acestea sunt clasificate în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse observate în studiul clinic 043/SI

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacții adverse |
|---|------------------|---|
| Infecții și infestări | Frecvente | Conjunctivită Infecție oculară |
| Tulburări oculare | Foarte frecvente | Durere oculară Hiperemie oculară |
| | Frecvente | Perforație corneeană Afectare vizuală Keratită ulcerativă Defecte de epiteliu corneean Infiltrate corneene Keratită punctată Lacrimație Hiperemie conjunctivală Inflamație oculară Iritație oculară Fotofobie Papile conjunctivale Prurit ocular Secreții oculare Edem ocular Senzație de corp străin Diconfort ocular Xeroftalmie |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente | Agravare a afecțiunii Durere la locul de administrare Disconfort la locul de administrare Intoleranță la medicament Prurit la locul de administrare |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Frecvente | Defect epitelial persistent Toxicitate la diferite substanțe |
| Proceduri medicale și chirurgicale | Frecvente | Necesitate de transplant corneean |

Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat

Cazurile de calcifiere corneeană au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor de ochi care conțin fosfat la unii pacienți cu afectarea gravă a corneei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind supradozajul la om; este puțin probabil să survină un supradozaj după administrarea oculară.

Dacă survine un supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente de uz oftalmic, alte medicamente antiinfecțioase, codul ATC: S01AX24

Keratita cu *Acanthamoeba* este o infecție corneeană severă, progresivă, caracterizată prin durere intensă, fotofobie și amenință vederea. Keratita cu *Acanthamoeba* este o boală extrem de rară care afectează în principal persoanele care poartă lentile de contact, cu o incidență de 1-4 la un milion. Rezultatele provenite dintr-o cohortă de 227 pacienți în cadrul unui studiu retrospectiv au indicat variații substanțiale în ceea ce privește modul în care sunt tratați pacienții; la 45 pacienți s-a utilizat o asociere de polihexanidă 0,2 mg/ml și propamidină 1,0 mg/ml și 57,8% dintre pacienți au fost vindecați în decurs de un an.

Mecanism de acțiune

Parametrii farmacodinamici nu au fost testați în domeniul de aplicare al studiilor clinice.

Polihexanida acționează atât asupra formei de trofozoit activ, cât și a celei de chist dormant al *Acanthamoeba*. Polihexanida este un polimer policationic alcătuit din unități de hexametilen biguanidă și are un mecanism de acțiune cu țintă dublă care implică:

- Dezintegrarea membranelor celulelor de *Acanthamoeba*. Polihexanida, încărcată pozitiv, se leagă de stratul dublu fosfolipidic al membranei de trofozoizi, încărcată negativ, determinând deteriorarea membranei, liza și moartea celulară, în urma scurgerii componentelor celulare esențiale. De asemenea, polihexanida poate să penetreze ostiola *Acanthamoebaei* închistate, exercitând același efect. Această acțiune afectează doar marginal fosfolipidele neutre din membrana celulară a mamiferelor.
- Legare de ADN. După ce polihexanida a trecut prin membrana celulară, condensează și deteriorează cromozomii de *Acanthamoeba*. Polihexanida interacționează intens cu coloana de fosfat a ADN-ului, blocând procesul de replicare a ADN-ului *Acanthamoebaei*. Acest mecanism se limitează la celulele de *Acanthamoeba*, întrucât polihexanida nu poate penetra nucleul celulelor mamiferelor.

Eficacitate clinică

Eficacitatea absolută a AKANTIOR a fost stabilită prin compararea rezultatelor observate într-un studiu clinic de fază III randomizat, în regim dublu-orb, controlat activ, cu date de control din antecedente privind subiecții cărora nu li se administrase niciun tratament. Acești subiecți au fost identificați printr-o analiză în literatura de specialitate sistematică (n = 56); rata de remisie clinică fără intervenție chirurgicală în acest studiu de control din antecedente a fost de 19,6% (ÎI 95%: 10,2%; 32,4%). Restul de 80,4% dintre pacienți au necesitat intervenție chirurgicală (keratoplastie 38/56: 67,9% [48,0%; 83,0%]), enucleare 4/56: 7,1% [3,0%; 18,0%]) sau intervenție chirurgicală minoră 4/56: 7,1% [1,0%; 29,0%])).

Efectul tratamentului (procentul de pacienți vindecați fără intervenție chirurgicală) cu AKANTIOR față de absența tratamentului (control din antecedente) este prezentat în **Tabelul 2**. De asemenea, a fost estimat un efect al studiului de 30,7% (ÎI 95%: 14,2%; 47,2%) pe baza rezultatelor observate pentru comparatorul ales în studiul 043 și în studiul retrospectiv extins publicat de Papa et al. 2020. Prin aplicarea unei metode de ajustare brută de adăugare a acestei valori estimate de 30,7%, efectul placebo estimat ar atinge o remisie clinică ipotetică de 50,3% (ÎI 95%: 36,6%; 64,1%).

Tabelul 2. Eficacitate absolută a AKANTIOR

| Tratament | AKANTIOR + placebo | Fără tratament |
|--|---------------------------|-------------------------|
| Sursă | Studiu clinic de fază III | Control din antecedente |
| N. | 66 | 56 |
| Vindecați | 56 | 11 |
| Rata de remisie clinică (Î 95% binomial exact) | 84,8% (73,9%; 92,5%) | 19,6% (10,2%; 32,4%) |
| Rata de remisie clinică, incluzând efectul de 30,7% al studiului (Î 95% binomial exact) | 84,8% (73,9%; 92,5%) | 50,3% (36,6%; 64,1%) |
| Efectul tratamentului – diferență medie (Î 95% binomial exact) neajustată | 65,2% (49,3%; 77,5%) | |
| Efectul tratamentului – diferență medie (Î 95% binomial exact) ajustare pentru un efect al studiului | 34,5% (16,8%; 49,8%) | |

Î = interval de încredere

Studiul clinic de fază III a fost efectuat cu utilizarea, drept control activ, a 0,2 mg/ml polihexanidă plus 1 mg/ml propamidină. În total, în acest studiu au fost înrolați 135 pacienți cu keratită cu *Acanthamoeba*, fără tratamente anti-amoebice anterioare. Subiecții care necesitau intervenție chirurgicală urgentă pentru keratită cu *Acanthamoeba* în stadiu avansat la nivelul oricărui dintre ochi (de ex. pentru subțiere/lichefiere corneeană în stadiu avansat etc.) au fost excluși. Vârsta medie globală a fost 36,5 ani; 58,2% dintre pacienți erau de sex feminin. Patru pacienți aveau vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani și doi pacienți aveau vârsta > 65 ani.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra AKANTIOR plus placebo (n = 69) sau o asociere de polihexanidă 0,2 mg/ml și propamidină 1 mg/ml (n = 66). Ambele grupuri de tratament au urmat aceeași schemă de administrare, cu un tratament intensiv de 19 zile (de 16 ori pe zi timp de 5 zile, de 8 ori pe zi timp de 7 zile, de 6 ori pe zi timp de încă 7 zile) numai în timpul zilei, urmat de tratament de 4 ori pe zi până la remisia inflamației corneene. De asemenea, investigatorii au primit instrucțiuni cu privire la momentul de oprire sau de reinițiere a tratamentului (vezi pct. 4.2). Tratamentul a fost permis pentru maxim un an.

Dintre cei 135 pacienți înrolați, 127 (66 în grupul cu AKANTIOR și 61 în grupul cu comparator) aveau un diagnostic confirmat de keratită cu *Acanthamoeba* prin microscopie confocală *in vivo*, PCR sau cultură. Populația cu intenție de tratament (IT) a inclus 127 pacienți, iar populația per protocol (PP) a inclus 119 subiecți (62 în grupul cu AKANTIOR și 57 în grupul cu comparator).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității l-a reprezentat rata de remisie clinică în decurs de 12 luni de la randomizare. Pacienții care au necesitat o creștere a dozei din cauza agravării afecțiunii (n = 4), toți din grupul de tratament în monoterapie, au fost considerați eșec al tratamentului în cadrul analizei principale. Analizele au fost efectuate la populația IT.

Remisia clinică a fost definită prin absența inflamației corneene care necesită tratament, absența inflamației conjunctivale sau inflamație ușoară, absența inflamației limbului corneean, absența scleritei sau a inflamației camerei anterioare și absența recidivei în decurs de 30 zile de la oprirea tuturor tratamentelor topice administrate pentru keratita cu *Acanthamoeba*.

Rata de remisie clinică obținută în studiu este prezentată în **Tabelul 3**.

Tabelul 3. Analiza principală de eficacitate: rata de vindecare în decurs de 12 luni

| Tratament | n | Vindecați | % vindecați (Î 95%) | Diferența dintre ratele proporțiilor (Î 95%) |
|--|----|-----------|----------------------|--|
| AKANTIOR + placebo | 66 | 56 | 84,8% (73,9%; 92,5%) | -0,04 (-0,15; 0,08) |
| 0,2 mg/ml polihexanidă + 1 mg/ml propamidină | 61 | 54 | 88,5% (77,8%; 95,3%) | |

Î=interval de încredere

Timpul median până la vindecare a fost de 140 zile (ÎÎ 95%=117,150) pentru polihexanidă 0,8 mg/ml și de 114 zile (91,127) pentru grupul de control ($p=0,0442$, testul de rang logaritmico).

În mod global, 2 subiecți au fost supuși transplantului corneean, ambii din grupul de tratament cu 0,8 mg/ml polihexanidă + placebo (1 a avut codul „Infiltrate corneene” și, prin urmare, nu a fost inclus în tabelul respectiv la „Transplant corneean”). Au existat mici diferențe între tratamente în ceea ce privește proporția eșecului tratamentului (subiecți retrași prematur): 10/66 (15,2%) în grupul tratat cu 0,8 mg/ml polihexanidă și 7/61 (11,5%) în grupul tratat cu 0,2 mg/ml polihexanidă plus 1 mg/ml propamidină.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu AKANTIOR la toate subgrupele de copii și adolescenți în keratita cu *Acanthamoeba* (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici nu au fost studiați.

AKANTIOR este destinat administrării oftalmice topice. Se anticipează că absorbția sistemică a polihexanidei este neglijabilă după administrarea topică în ochi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

A fost efectuat la iepure un studiu de toxicitate cu durata de 26 săptămâni în care s-a administrat zilnic polihexanidă 0,8 mg/ml picături oftalmice (de 16 ori/zi la intervale de aproximativ 1 oră din ziua 1 până în ziua 5, de 8 ori/zi la intervale de aproximativ 2 ore din ziua 6 până în săptămâna 3 și de 4 ori/zi la intervale de aproximativ 4 ore din săptămâna 4 până în săptămâna 26). Studiul nu a indicat niciun efect local sau sistemic al tratamentului. Nu au fost observate indicii de efecte sistemice ale polihexanidei 0,8 mg/ml picături oftalmice în perioada de tratament de 26 săptămâni. Examenale histopatologice efectuate *post mortem* la finalul studiului nu au evidențiat modificări asociate tratamentului.

Nu au existat dovezi de genotoxicitate în studiile *in vitro* și *in vivo*.

Nu au existat dovezi de toxicitate embriofetală în studiile cu administrare orală efectuate la șobolan și iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic dodecahidrat
Clorură de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După deschiderea plicului

După deschiderea plicului exterior, recipientele unidoză trebuie utilizate în decurs de 28 zile (după această perioadă, orice recipiente unidoză neutilizate trebuie aruncate).

După deschiderea recipientului unidoză

Conținutul recipientului unidoză trebuie utilizat imediat după deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

AKANTIOR este disponibil în recipiente unidoză din polietilenă de joasă densitate (PEJD) umplute cu 0,3 ml soluție.

Recipientele unidoză sunt turnate în folii termosudate sigilate a câte 5 unități care, la rândul lor, sunt introduse într-un plic din poliester/aluminiu/polietilenă și ambalate într-o cutie din carton.

Mărimi de ambalaj:

- 20 recipiente unidoză
- 30 recipiente unidoză
- ambalaj multiplu conținând 120 (4 ambalaje a câte 30) recipiente unidoză

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SIFI S.p. A.
Via Ercole Patti, 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1840/001
EU/1/24/1840/002
EU/1/24/1840/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti, 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AKANTIOR 0,8 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză polihexanidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține polihexanidă 0,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic dodecahidrat, clorură de sodiu, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Picături oftalmice, soluție

20 recipiente unidoză × 0,3 ml

30 recipiente unidoză × 0,3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare oftalmică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Cod QR] <https://qr.sifigroup.com/akantior/>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După deschiderea plicului, recipientele unidoză trebuie utilizate în decurs de 28 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti, 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1840/001 20 recipiente unidoză × 0,3 ml
EU/1/24/1840/002 30 recipiente unidoză × 0,3 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AKANTIOR

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AKANTIOR 0,8 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză polihexanidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține polihexanidă 0,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic dodecahidrat, clorură de sodiu, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Picături oftalmice, soluție

Ambalaj multiplu: 120 recipiente unidoză (4 ambalaje a câte 30) × 0,3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare oftalmică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Cod QR] <https://qr.sifigroup.com/akantior/>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După deschiderea plicului, recipientele unidoză trebuie utilizate în decurs de 28 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti, 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1840/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AKANTIOR

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AKANTIOR 0,8 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză polihexanidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține polihexanidă 0,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic dodecahidrat, clorură de sodiu, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Picături oftalmice, soluție

30 recipiente unidoză × 0,3 ml. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se comercializează separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare oftalmică.

[Cod QR] <https://qr.sifigroup.com/akantior/>

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După deschiderea plicului, recipiente unidoză trebuie utilizate în decurs de 28 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1840/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nu este cazul.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

AKANTIOR 0,8 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză
polihexanidă
Administrare oftalmică

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 recipiente unidoză × 0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

[Cod QR] <https://qr.sifigroup.com/akantior/>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA RECIPIENTULUI UNIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

AKANTIOR 0,8 mg/ml picături oftalmice
polihexanidă
Administrare oftalmică

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

AKANTIOR 0,8 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză polihexanidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AKANTIOR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AKANTIOR
3. Cum să utilizați AKANTIOR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AKANTIOR
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AKANTIOR și pentru ce se utilizează

AKANTIOR conține substanța activă polihexanidă.

AKANTIOR se utilizează la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 12 ani pentru tratarea keratitei cu *Acanthamoeba*. *Acanthamoeba* este un parazit (un organism minuscul care locuiește în corpul uman și poate provoca boli) ce poate provoca o infecție care duce la keratită (inflamație a corneei, stratul transparent din partea din față a ochiului). Keratita cu *Acanthamoeba* poate cauza defecte severe la suprafața corneei, incluzând ulceratii (răni deschise).

AKANTIOR deteriorează membrana (stratul exterior) al parazitului *Acanthamoeba*, iar aceasta ce duce la scurgerea conținutului celular, ceea ce distruge celula. De asemenea, AKANTIOR împiedică *Acanthamoeba* să facă copii ale propriului ADN, interferând cu enzimele (proteinele) responsabile cu procesul de replicare, ceea ce oprește creșterea și reproducerea parazitului la om.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați AKANTIOR

Nu utilizați AKANTIOR

Dacă sunteți alergic la polihexanidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați AKANTIOR, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Tratamentul cu AKANTIOR vă poate cauza disconfort ocular ușor până la moderat (de exemplu durere oculară) și înroșire a ochiului. În cazul în care manifestați o reacție oculară severă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

AKANTIOR nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani, întrucât nu a fost testat la această grupă de vârstă.

AKANTIOR împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Dacă utilizați alte picături oftalmice, așteptați cel puțin 5 minute între administrarea AKANTIOR și a celorlalte picături. AKANTIOR trebuie administrat ultimul.

Sarcina și alăptarea

Nu există experiență privind utilizarea AKANTIOR la femei gravide. AKANTIOR nu este recomandat în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă AKANTIOR trece în laptele uman. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de tratamentul cu AKANTIOR.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil ca vederea dumneavoastră să devină temporar încețoșată după ce utilizați AKANTIOR. Evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje înainte ca vederea dumneavoastră să devină din nou clară.

AKANTIOR conține fosfați

Acest medicament conține 0,37 mg fosfați per fiecare picătură care este echivalent cu 10,66 mg/ml. Dacă aveți leziuni severe ale învelișului transparent din partea frontală a ochiului (corneea), fosfații pot determina în foarte rare cazuri pete întunecate la nivelul corneei din cauza creșterii valorii calciului în timpul tratamentului.

3. Cum să utilizați AKANTIOR

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul constă din două părți: tratament intensiv care are loc în primele 19 zile și tratament continuu care începe din ziua 20.

Doza recomandată este de **1 picătură** de AKANTIOR în ochiul afectat, după cum urmează:

Tratamentul intensiv inițial (19 zile)

- Aplicați o picătură o dată pe oră (de 16 ori pe zi) în primele cinci zile (zilele 1-5)
- Aplicați o picătură o dată la 2 ore (de 8 ori pe zi) timp de încă șapte zile (zilele 6-12)
- Aplicați o picătură o dată la 3 ore (de 6 ori pe zi) timp de încă șapte zile (zilele 13-19)

Tratamentul de continuare

- Aplicați o picătură o dată la 4 ore (de 4 ori pe zi) până când nu mai există inflamație corneeană sau semne de infecție (vindecat).
Medicul dumneavoastră vă va recomanda când să opriți tratamentul.

Instrucțiuni de utilizare

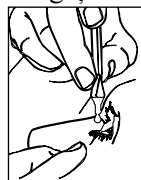
- 1) Spălați-vă pe mâini.
- 2) Deschideți plicul din aluminiu care conține recipientele unidoză.
- 3) Separați recipientul unidoză de folia termosudată și puneți recipientele nedeschise înapoi în plic.



- 4) Deschideți recipientul unidoză răsucind partea superioară, fără a trage. Nu atingeți vârful după ce ați deschis recipientul.



- 5) Înclinați capul pe spate. Recipientul unidoză este deschis acum. Țineți recipientul unidoză vertical și nu strângeți.
- 6) Trageți ușor în jos cu degetul pleoapa inferioară a ochiului afectat.
- 7) Întoarceți recipientul unidoză cu capul în jos și poziționați vârful acestuia aproape de ochi. Nu atingeți ochiul sau pleoapa cu vârful recipientului.



- 8) Strângeți recipientul unidoză pentru a administra o singură picătură, apoi dați drumul pleoapei inferioare.
- 9) Închideți ochiul și apăsați cu degetul pe colțul ochiului afectat, în partea laterală a nasului. Mențineți 2 minute.
- 10) Aruncați recipientul unidoză după utilizare.

Dacă utilizați mai mult AKANTIOR decât trebuie

Administrați doza următoare la ora obișnuită, întrucât este puțin probabil să cauzeze efecte dăunătoare grave.

Dacă uitați să utilizați AKANTIOR

Administrați doza următoare ca de obicei. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați AKANTIOR

Pentru efecte optime, utilizați AKANTIOR așa cum vi s-a prescris. Spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră dacă vă gândiți să opriți tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse survin în general la nivelul ochiului tratat.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați o reacție oculară severă.

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere oculară
- hiperemie oculară (înroșire a ochiului)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- perforație corneeană (deteriorare a suprafeței corneei)
- afectare vizuală
- keratită ulcerativă (inflamație sau infecție a corneei)
- defecte de epiteliu corneean (defecte ale stratului exterior al corneei)
- infiltrate corneene (răspuns imunitar la leziunea corneeană)
- keratită punctată (mici fisuri pe suprafața ochiului)
- lacrimație (ochi înlăcrimați)

- hiperemie conjunctivală (înroșire a conjunctivei)
- inflamație oculară
- iritație oculară
- fotofobie (sensibilitate neplăcută a ochiului la lumină)
- papile conjunctivale (partea interioară a pleoapei se înroșește, se umflă și este iritată)
- prurit ocular (mâncărimi la nivelul ochilor)
- secreții oculare
- umflare a ochiului
- senzație de corp străin în ochi
- disconfort la nivelul ochiului
- ochi uscat
- conjunctivită (inflamație a stratului exterior al ochiului)
- infecție oculară
- agravare a afecțiunii (înrăutățire a bolii)
- intoleranță la medicament (hipersensibilitate la medicament)
- reacții la locul de administrare, de exemplu durere
- reacții la locul de administrare, de exemplu disconfort
- reacții la locul de administrare, de exemplu prurit (mâncărimi)
- defect epitelial persistent (pierdere persistentă a stratului corneean exterior după leziune)
- toxicitate la diferite substanțe
- necesitate de transplant corneean

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AKANTIOR

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective pentru medicamentul nedeschis.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După deschiderea plicului, recipientele unidoză trebuie utilizate în decurs de 28 zile. După această perioadă, recipientele unidoză neutilizate trebuie aruncate.

Conținutul recipientului unidoză trebuie utilizat imediat după deschidere și orice conținut rămas trebuie aruncat.

MEDICAMENTELE EXPIRATE ȘI/SAU NEUTILIZATE TREBUIE RETURNATE LA SPITALE PUBLICE SAU PRIVATE.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AKANTIOR

- Substanța activă este polihexanida. Fiecare ml de soluție conține polihexanidă 0,8 mg.
- Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic dodecahidrat, clorură de sodiu și apă purificată.

AKANTIOR conține fosfați (vezi pct. 2).

Cum arată AKANTIOR și conținutul ambalajului

AKANTIOR picături oftalmice, soluție în recipient unidoză (picături oftalmice) este o soluție limpede și incoloră într-un recipient unidoză.

Recipientele unidoză sunt turnate în folii termosudate sigilate a câte 5 unități care, la rândul lor, sunt introduse într-un plic din poliester/aluminiu/polietilenă și ambalate într-o cutie din carton.

Mărimi de ambalaj:

- 20 recipiente unidoză
- 30 recipiente unidoză
- ambalaj multiplu conținând 120 (4 ambalaje a câte 30) recipiente unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

SIFI S.p.A.

Via Ercole Patti, 36

95025 Aci Sant'Antonio (CT)

Italia

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Informații detaliate și actualizate privind acest medicament sunt disponibile prin scanarea codului QR din prospect și de pe cutie cu un smartphone/dispozitiv. De asemenea, aceleași informații sunt disponibile la următorul URL: <https://qr.sifigroup.com/akantior/>

[Cod QR]