

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AKANTIOR 0,8 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg poliheksanida (0,08 % w/w). Jedna kap (oko 0,032 g) sadrži u prosjeku 0,025 mg poliheksanida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kap otopine sadrži približno 0,4 mg fosfata što odgovara 11 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku (kapi za oko)

Bistra, bezbojna otopina, praktički bez vidljivih čestica.

pH: 5,6-6,0

Osmolalnost: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AKANTIOR je indiciran za liječenje akantamebnog keratitisa u odraslih i djece u dobi od 12 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

AKANTIOR moraju propisati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju akantamebnog keratitisa.

Doziranje

Liječenje lijekom AKANTIOR potrebno je započeti što je ranije moguće tijekom akantamebne infekcije.

Odrasli i djeca u dobi od 12 i više godina

Preporučena doza je 1 kap lijeka AKANTIOR u zahvaćeno oko prema sljedećem režimu:

Faza intenzivnog 19-dnevnog liječenja:

- 16 puta na dan u 1-satnim intervalima, samo danju, tijekom pet dana
- 8 puta na dan u 2-satnim intervalima, samo danju, tijekom daljnjih sedam dana
- 6 puta na dan u 3-satnim intervalima, samo danju, tijekom daljnjih sedam dana

Faza nastavka liječenja:

- 4 puta na dan u 4-satnim intervalima, do izlječenja (tj. zacjeljivanja rožnice, nepostojanja upale rožnice ili nepostojanja dokaza infekcije) i ne dulje od 12 mjeseci.

Ponovno započinjanje intenzivnog liječenja

Faza 19-dnevnog intenzivnog režima može se ponovno započeti ako dođe do pogoršanja (ili egzacerbacije) upale oka tijekom faze nastavka liječenja, a kultura na akantamebu je negativna. Liječenje lijekom AKANTIOR potrebno je zaustaviti ako je pogoršanje praćeno pozitivnom kulturom.

Prekid liječenja

Liječenje lijekom AKANTIOR potrebno je prekinuti u bolesnika u kojih unutar 12 mjeseci od početka liječenja nije postignuto izlječenje.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka AKANTIOR u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Način primjene

Za okularnu primjenu.

Samo za jednokratnu primjenu.

Sadržaj jednodoznog spremnika mora se primijeniti odmah nakon otvaranja.

Bolesnike je potrebno uputiti:

- Da izbjegavaju kontakt između vrha jednodoznog spremnika i oka ili očnog kapka.
- Da primijene otopinu odmah nakon otvaranja jednodoznog spremnika i da ga potom bace.
- Da ukapaju AKANTIOR najmanje 5 minuta nakon bilo kojeg drugog oftalmološkog lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Osobe kojima je hitno potreban kirurški zahvat na oku zbog uznapredovalog akantamebnog keratitisa.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

AKANTIOR može uzrokovati blagu do umjerenu nelagodu oka (poput boli u oku) i crvenilo oka. Bolesniku je potrebno savjetovati da se obrati liječniku u slučaju zabrinutosti ili teške reakcije oka. Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka AKANTIOR u osoba s imunodeficijencijama ili u osoba kojima je potrebna sistemska imunosupresivna terapija.

Pomoćne tvari

AKANTIOR sadrži fosfate. U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ne mogu se isključiti lokalne interakcije s drugim lijekovima.

Ako se primjenjuje više od jednog topikalnog oftalmološkog lijeka, AKANTIOR se mora primijeniti najmanje 5 minuta nakon posljednjeg primijenjenog lijeka.

Sistemska apsorpcija poliheksanida nakon primjene lijeka AKANTIOR je zanemariva ili nije detektibilna, ne očekuju se interakcije sa sistemski primijenjenim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni poliheksanida u trudnica.

Ispitivanja na životinjama provedena uz peroralnu primjenu ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka AKANTIOR tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se poliheksanid u majčino mlijeko.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom AKANTIOR uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima poliheksanida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AKANTIOR malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer može uzrokovati privremeno zamućen vid ili druge smetnje vida, za koje se očekuje da će trajati nekoliko minuta nakon ukapavanja. Ako se pri ukapavanju javi zamućen vid, bolesnik mora pričekati dok se vid ne razbistri prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su bol u oku (13,0 %) i okularna hiperemija (11,6 %).

Najozbiljnije su perforacija rožnice (1,4 %), transplantacija rožnice (1,4 %) i oštećenje vida (1,4 %), koje su također dio prirodne povijesti bolesti.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku uočene su tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih lijekom AKANTIOR uz razumnu mogućnost uzročne povezanosti s lijekom.

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC (engl. *System Organ Classification*)) i na razini preporučenog pojma (engl. *Preferred Term Level*)).

Klasificirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave uočene tijekom kliničkog ispitivanja 043/SI

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	konjunktivitis infekcija oka
Poremećaji oka	vrlo često	bol u oku okularna hiperemija
	često	perforacija rožnice oštećenje vida ulcerozni keratitis oštećenja epitela rožnice infiltrati rožnice točkasti keratitis suzenje hiperemija konjunktive upala oka nadražnost oka fotofobija konjunktivne papile pruritus oka iscjedak iz oka oticanje oka osjećaj stranog tijela u oku nelagoda u oku suho oko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pogoršanje stanja bol na mjestu primjene nelagoda na mjestu primjene nepodnošenje lijeka pruritus na mjestu primjene
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	često	perzistentno oštećenje epitela toksični učinci različitih tvari
Operativni i medicinski postupci	često	transplantacija rožnice

Nuspojave prijavljene pri primjeni kapi za oko koje sadrže fosfate

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih informacija o predoziranju u ljudi; nije vjerojatno da će doći do predoziranja nakon okularne primjene.

Ako dođe do predoziranja, liječenje mora biti simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmološki lijekovi, drugi antiinfektivi, ATK oznaka: S01AX24

Akantamebni keratitis (keratitis uzrokovan amebama roda *Acanthamoeba*) je teška, progresivna infekcija rožnice koju karakterizira intenzivna bol, fotofobija i ugrožavanje vida. Akantamebni keratitis je izuzetno rijetka bolest koja prvenstveno zahvaća osobe koje nose kontaktne leće uz incidenciju od 1-4 na milijun. Rezultati kohorte od 227 bolesnika u retrospektivnom ispitivanju ukazali su na značajne varijacije u načinu na koji se bolesnici liječe; kombinacija poliheksanida 0,2 mg/ml i propamidina 1,0 mg/ml primijenjena je u 45 bolesnika, a 57,8 % bolesnika je bilo izliječeno unutar jedne godine.

Mehanizam djelovanja

Farmakodinamika nije ispitivana u sklopu kliničkih ispitivanja.

Poliheksanid djeluje i na aktivni trofozoit i na neaktivni cistični oblik amebe roda *Acanthamoeba*. Poliheksanid je polikationski polimer sastavljen od jedinica heksametilen bigvanida i ima dvojak mehanizam djelovanja koji uključuje:

- Oštećenje staničnih membrana amebe *Acanthamoeba*. Poliheksanid, pozitivno nabijen, veže se za fosfolipidni dvosloj membrane trofozoita, koji je negativno nabijen, uzrokujući time oštećenje membrane, staničnu lizu i smrt zbog istjecanja esencijalnih staničnih komponenti. Poliheksanid također može prodrijeti u ostiolu cističnog oblika amebe *Acanthamoeba* kako bi postigao isti učinak. Ovo djelovanje samo marginalno utječe na neutralne fosfolipide u staničnoj membrani sisavaca.
- Vežanje za DNA. Nakon što poliheksanid prođe kroz staničnu membranu, kondenzira se i oštećuje kromosome amebe *Acanthamoeba*. Poliheksanid stvara intenzivne interakcije s fosfatnom okosnicom molekule DNA kako bi blokirao proces replikacije DNA amebe *Acanthamoeba*. Taj mehanizam je ograničen na stanice amebe *Acanthamoeba*, jer poliheksanid ne može prodrijeti u jezgru stanica sisavaca.

Klinička djelotvornost

Apsolutna djelotvornost lijeka AKANTIOR određena je usporedbom rezultata uočenih tijekom randomiziranog, dvostruko slijepog, aktivno kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III i podataka povijesne kontrole koju su činili ispitanici koji nisu primili liječenje. Ti ispitanici su bili identificirani putem sistematičnog pregleda literature (n = 56); stopa kliničkog povlačenja bez kirurškog zahvata u ovoj povijesnoj kontroli iznosila je 19,6 % (95 %CI: 10,2 %; 32,4 %). U preostalih 80,4 % bolesnika bio je potreban kirurški zahvat (keratoplastika 38/56: 67,9 % [48,0 %; 83,0 %]), enukleacija 4/56: 7,1 % [3,0 %; 18,0 %] ili manji kirurški zahvat 4/56: 7,1 % [1,0 %; 29,0 %]).

Učinak liječenja (postotak bolesnika izliječenih bez kirurškog zahvata) lijekom AKANTIOR u odnosu na odsutnost liječenja (povijesna kontrola) prikazan je u **Tablici 2**. Učinak ispitivanja (engl. *study effect*) od 30,7 % (95 %CI: 14,2 %; 47,2 %) također je procijenjen na temelju rezultata uočenih za odabrani komparator u ispitivanju 043 i proširenom retrospektivnom ispitivanju koji su objavili Papa i sur. 2020. Izvođenjem grube metode prilagodbe dodavanjem ove procijenjene vrijednosti od 30,7 %,

procijenjeni placebo učinak dosegao bi hipotetsko kliničko povlačenje od 50,3 % (95 %CI: 36,6 %; 64,1 %).

Tablica 2. Absolutna djelotvornost lijeka AKANTIOR

Liječenje	AKANTIOR + placebo	Bez liječenja
Izvor	Kliničko ispitivanje faze III	Povijesna kontrola
N	66	56
Izliječeni	56	11
Stopa kliničkog povlačenja (binomni egzaktni 95 % CI)	84,8 % (73,9 %; 92,5 %)	19,6 % (10,2 %; 32,4 %)
Stopa kliničkog povlačenja uključujući učinak ispitivanja od 30,7 % (binomni egzaktni 95 % CI)	84,8 % (73,9 %; 92,5 %)	50,3 % (36,6 %; 64,1 %)
Učinak liječenja-srednja vrijednost razlike (binomni egzaktni 95% CI) neprilagođen	65,2 % (49,3 %; 77,5 %)	
Učinak liječenja-srednja vrijednost razlike (binomni egzaktni 95 % CI) prilagođavajući za ispitivani učinak	34,5 % (16,8 %; 49,8 %)	

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

Kliničko ispitivanje faze III bilo je provedeno korištenjem poliheksanida 0,2 mg/mg plus propamidin 1 mg/ml, kao aktivne kontrole. U ovo ispitivanje je bilo uključeno ukupno 135 bolesnika s akantamebnim keratitisom i bez anamneze prethodnog liječenja protiv amebe. Ispitanici kojima je bila potrebna hitna kirurška intervencija zbog uznapređovalog akantamebnog keratitisa u bilo kojem oku (npr. zbog uznapređovalog stanjivanja/taljenja rožnice, itd.) bili su isključeni. Ukupna srednja vrijednost dobi je iznosila 36,5 godina; 58,2 % bolesnika su bile žene. Četiri su bolesnika bila u dobi 15-17 godina, a dva bolesnika u dobi > 65 godina.

Bolesnici su randomizirani 1:1 za primanje AKANTIOR plus placebo (n = 69) ili kombinacije poliheksanida 0,2 mg/ml plus propamidin 1 mg/ml (n = 66). Obje liječene skupine slijedile su isti režim doziranja s intenzivnim 19-dnevnim liječenjem (16 puta dnevno tijekom 5 dana, 8 puta dnevno tijekom 7 dana, 6 puta dnevno tijekom daljnjih 7 dana) samo danju, nakon čega je uslijedilo liječenje 4 puta dnevno do povlačenja upale rožnice. Ispitivači su također dobili upute kada zaustaviti ili ponovno započeti liječenje (vidjeti dio 4.2). Liječenje je bilo dopušteno u trajanju od najviše godinu dana.

Od 135 uključenih bolesnika, njih 127 (66 u skupini liječenoj lijekom AKANTIOR i 61 u skupini komparatora) imalo je dijagnozu akantamebnog keratitisa potvrđenu *in vivo* konfokalnom mikroskopijom, PCR-em ili kulturom. Populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat*, ITT) uključivala je 127 bolesnika, a populacija liječena prema planu ispitivanja (engl. *per protocol*, PP) uključivala je 119 ispitanika (62 u skupini liječenoj lijekom AKANTIOR i 57 u skupini komparatora).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa kliničkog povlačenja unutar 12 mjeseci od randomizacije. Bolesnici kojima je bilo potrebno povećanje doze zbog pogoršanja stanja (n = 4), svi oni u skupini koja je primala monoterapiju, u primarnoj su analizi smatrani neuspješnim liječenjem. Analize su bile provedene na populaciji ITT.

Kliničko povlačenje bilo je definirano kao stanje bez upale rožnice koja zahtijeva liječenje, bez ili s blagom upalom konjunktive, bez limbitisa, skleritisa ili upale prednje očne komore te bez relapsa unutar 30 dana od prekida svih topikalnih terapija danih zbog akantamebnog keratitisa. Stopa kliničkog povlačenja postignuta u ovom ispitivanju prikazana je u **Tablici 3**.

Tablica 3. Analiza primarne djelotvornosti: stopa izlječenja unutar 12 mjeseci

Liječenje	n	Izliječeni	% izliječenih (95 % CI)	Razlika u stopi udjela (95 % CI)
AKANTIOR + placebo	66	56	84,8 % (73,9 %; 92,5 %)	-0,04 (-0,15; 0,08)
poliheksanid 0,2 mg/ml + propamidin 1 mg/ml	61	54	88,5 % (77,8 %; 95,3 %)	

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

Medijan vremena do izlječenja iznosio je 140 dana (95 % CI = 117;150) za 0,8 mg/ml poliheksanida i 114 dana (91;127) za kontrolnu skupinu ($p = 0,0442$; log rang test).

Sveukupno, 2 ispitanika su imala transplantaciju rožnice, oba u skupini koja je primala 0,8 mg/ml poliheksanida + placebo (1 je bio kodiran kao „infiltrati rožnice“ i stoga nije uključen u odgovarajuću tablicu kao „transplantacija rožnice“). Postojale su male razlike u udjelu neuspjelih liječenja (ispitanici koji su prerano prekinuli liječenje) između liječenja: 10/66 (15,2 %) u skupini liječenoj s 0,8 mg/ml poliheksanida i 7/61 (11,5 %) u skupini liječenoj s poliheksanidom 0,2 mg/ml plus propamidin 1 mg/ml.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AKANTIOR u svim podskupinama pedijatrijske populacije s akantamebnim keratitisom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika nije bila ispitana.

AKANTIOR služi za topikalnu oftalmološku primjenu. Očekuje se da će sistemska apsorpcija poliheksanida biti zanemariva nakon topikalne primjene u oko.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Ispitivanje toksičnosti u trajanju od 26 tjedana sa svakodnevnom primjenom (16 puta na dan uz približno 1-satne intervale od 1. do 5. dana, 8 puta na dan uz približno 2-satne intervale od 6. dana do 3. tjedna te 4 puta na dan uz približno 4-satne intervale od 4. tjedna do 26. tjedna) poliheksanida 0,8 mg/ml kapi za oko bilo je provedeno na kunićima. Ispitivanje nije ukazalo na ikakve lokalne ili sistemske učinke liječenja. Nikakvi pokazatelji sistemskog učinka poliheksanida 0,8 mg/ml kapi za oko nisu uočeni tijekom razdoblja liječenja od 26 tjedna. *Post mortem* makroskopske i histopatološke pretrage obavljene na kraju ispitivanja nisu otkrile promjene povezane s liječenjem.

Nije bilo dokaza genotoksičnosti u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Nije bilo dokaza embrio-fetalne toksičnosti u ispitivanjima peroralne primjene na štakorima i kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev dihidrogenfosfat hidrat
Natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
Natrijev klorid
Pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja vrećice

Nakon što se otvori vanjska vrećica, jednodozni spremnici moraju se primijeniti unutar 28 dana (nakon tog razdoblja, svi neiskorišteni jednodozni spremnici moraju se baciti).

Nakon otvaranja jednodoznog spremnika

Sadržaj jednodoznog spremnika mora se primijeniti odmah nakon otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

AKANTIOR se nalazi u jednodoznim spremnicima od polietilena niske gustoće (LDPE) koji su napunjeni s 0,3 ml otopine.

Jednodozni spremnici ukalupljeni i povezani u strip od 5 jedinica. Stripovi su zatvoreni u vrećice od poliestera/aluminija/polietilena, koje su zapakirane u kartonsku kutiju.

Veličine pakiranja:

- 20 jednodoznih spremnika
- 30 jednodoznih spremnika
- višestruko pakiranje koje sadrži 120 (4 pakiranja po 30) jednodoznih spremnika

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SIFI S.p. A.
Via Ercole Patti, 36

95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1840/001

EU/1/24/1840/002

EU/1/24/1840/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

AKANTIOR 0,8 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku
poliheksanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg poliheksanida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev klorid, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, otopina

20 × 0,3 ml jednodozni spremnici

30 × 0,3 ml jednodozni spremnici

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za oko.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon otvaranja vrećice, primijeniti jednodozne spremnike unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1840/001 20 × 0,3 ml jednodozni spremnici
EU/1/24/1840/002 30 × 0,3 ml jednodozni spremnici

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AKANTIOR

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

AKANTIOR 0,8 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku
poliheksanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg poliheksanida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev klorid, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, otopina

Višestruko pakiranje: 120 (4 pakiranja po 30) × 0,3 ml jednodozni spremnici

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za oko.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon otvaranja vrećice, primijeniti jednodozne spremnike unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/24/1840/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AKANTIOR

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

AKANTIOR 0,8 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku
poliheksanid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg poliheksanida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev klorid, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, otopina

30 × 0,3 ml jednodozni spremnici. Komponenta višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za oko.

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon otvaranja vrećice, primijeniti jednodozne spremnike unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1840/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nije primjenjivo.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AKANTIOR 0,8 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku
poliheksanid
Za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 × 0,3 ml jednodozni spremnici

6. DRUGO

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

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA JEDNODOZNOG SPREMNIKA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AKANTIOR 0,8 mg/ml kapi za oko
poliheksanid
Za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AKANTIOR 0,8 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku poliheksanid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AKANTIOR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AKANTIOR
3. Kako primjenjivati AKANTIOR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AKANTIOR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AKANTIOR i za što se koristi

AKANTIOR sadrži djelatnu tvar poliheksanid.

AKANTIOR se primjenjuje u odraslih i djece u dobi od 12 i više godina za liječenje akantamebnog keratitisa. Akantameba (lat. *Acanthamoeba*) je parazit (sićušni organizam koji živi u ljudima i može uzrokovati bolest) koji može uzrokovati infekciju i dovesti do keratitisa (upala rožnice, prozirnog sloja na prednjem dijelu oka). Akantamebni keratitis može uzrokovati teška oštećenja na površini rožnice, uključujući čireve (otvorene rane).

AKANTIOR oštećuje membrane (vanjski sloj) parazita akantamebe što rezultira istjecanjem staničnog sadržaja i dovodi do uništenja stanice. AKANTIOR također sprječava akantamebu da stvara kopije svoje DNA i to tako što ometa enzime (proteine) odgovorne za proces umnažanja i time zaustavlja rast i razmnožavanje tog parazita u ljudi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati AKANTIOR

Nemojte primjenjivati AKANTIOR

Ako ste alergični na poliheksanid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite AKANTIOR.

Liječenje lijekom AKANTIOR može uzrokovati blagu do umjerenu nelagodu u oku (poput boli u oku) i crvenilo oka. U slučaju da Vam se javi teška reakcija oka, obratite se liječniku.

Djeca i adolescenti

AKANTIOR se ne preporučuje u djece mlađe od 12 godina, jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i AKANTIOR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Ako primjenjujete druge kapi za oko, pričekajte najmanje 5 minuta između nanošenja lijeka AKANTIOR i drugih kapi. AKANTIOR je potrebno primijeniti posljednji.

Trudnoća i dojenje

Nema iskustva o primjeni lijeka AKANTIOR u trudnica. Ne preporučuje se koristiti lijek AKANTIOR tijekom trudnoće. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prolazi li AKANTIOR u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije liječenja lijekom AKANTIOR.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vaš vid može postati privremeno zamućen nakon primjene lijeka AKANTIOR. Izbjegavajte upravljanje vozilima i rad sa strojevima dok Vaš vid ne postane opet bistar.

AKANTIOR sadrži fosfate

Ovaj lijek sadrži 0,37 mg fosfata u jednoj kapi što odgovara 10,66 mg/ml. Ako bolujete od teškog oštećenja prozirnog sloja prednjeg dijela oka (rožnice), u vrlo rijetkim slučajevima fosfati mogu uzrokovati mutne mrlje na rožnici zbog nakupljanja kalcija tijekom liječenja.

3. Kako primjenjivati AKANTIOR

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Liječenje se sastoji od dva dijela: intenzivnog liječenja koje traje tijekom prvih 19 dana i nastavka liječenja koje traje od 20. dana.

Preporučena doza je **1 kap** AKANTIORA u zahvaćeno oko prema sljedećem rasporedu:

Početno intenzivno liječenje (19 dana)

- Nanesite jednu kap svakih sat vremena (16 puta na dan), tijekom prvih pet dana (1. do 5. dan)
- Nanesite jednu kap svaka 2 sata (8 puta na dan) tijekom narednih sedam dana (6. do 12. dan)
- Nanesite jednu kap svaka 3 sata (6 puta na dan) tijekom narednih sedam dana (13. do 19. dan)

Nastavak liječenja

- Nanesite jednu kap svaka 4 sata (4 puta na dan) sve dok više nema upale rožnice ili nema dokaza infekcije (izlječenje).

Liječnik će Vas savjetovati kada da prestanete s liječenjem.

Upute za primjenu

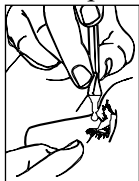
- 1) Operite ruke.
- 2) Otvorite aluminijsku vrećicu u kojoj se nalaze jednodozni spremnici.
- 3) Odvojite jedan jednodozni spremnik od stripa, a ostale spremnike vratite natrag u vrećicu.



- 4) Otvorite jednodozni spremnik zakretanjem gornjeg dijela bez povlačenja. Nemojte dirati vrh nakon otvaranja spremnika.



- 5) Nagnite glavu unatrag. Jednodozni spremnik je sada otvoren, držite ga uspravno i nemojte ga stiskati.
- 6) Prstom nježno povucite donji očni kapak zahvaćenog oka.
- 7) Okrenite jednodozni spremnik i postavite vrh spremnika blizu oka. Nemojte dodirivati oko ili očni kapak vrhom spremnika.



- 8) Stisnite jednodozni spremnik kako biste primijenili samo jednu kap, zatim otpustite donji očni kapak.
- 9) Zatvorite oko i pritisnite prstom kut zahvaćenog oka uz nos. Držite 2 minute.
- 10) Bacite jednodozni spremnik nakon primjene.

Ako primijenite više lijeka AKANTIOR nego što ste trebali

Primijenite svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme, jer nije vjerojatno da će Vam uzrokovati bilo kakvu ozbiljnu štetu.

Ako ste zaboravili primijeniti AKANTIOR

Nanesite sljedeću dozu kao i obično. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati AKANTIOR

Za najbolji učinak primijenite AKANTIOR kao što je propisano. Uvijek obavijestite svog liječnika ako razmišljate o prestanku liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava općenito se javlja na liječenom oku.

Obratite se svom liječniku ako imate tešku reakciju oka.

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol u oku
- okularna hiperemija (crvenilo oka)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- perforacija rožnice (oštećenje površine rožnice)
- oštećenje vida
- ulcerozni keratitis (upala ili infekcija rožnice)
- oštećenja epitela rožnice (oštećenja vanjskog sloja rožnice)
- infiltrati rožnice (imunološki odgovor na ozljedu rožnice)
- točkasti keratitis (mala oštećenja po površini rožnice)
- suzenje (suzne oči)
- hiperemija konjunktive (crvenilo spojnice)
- upala oka
- nadraženosť oka
- fotofobija (neugodna osjetljivost oka na svjetlo)
- konjunktivne papile (unutrašnjost očnog kapka postaje crvena, natečena i nadražena)
- pruritus oka (svrbež očiju)

- iscjedak iz oka
- oticanje oka
- osjećaj stranog tijela u oku
- nelagoda u oku
- suho oko
- konjunktivitis (upala vanjskog sloja oka)
- infekcija oka
- pogoršanje stanja (pogoršanje bolesti)
- nepodnošenje lijeka (preosjetljivost na lijek)
- reakcije na mjestu primjene poput boli
- reakcije na mjestu primjene poput nelagode
- reakcije na mjestu primjene poput pruritusa (svrbeža)
- perzistentno oštećenje epitela (trajni gubitak vanjskog sloja rožnice nakon ozljede)
- toksični učinak različitih tvari
- potreba za transplantacijom rožnice

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AKANTIOR

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca za neotvoreni lijek.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon otvaranja vrećice, jednodozni spremnici moraju se primijeniti unutar 28 dana. Nakon tog razdoblja neiskorišteni jednodozni spremnici moraju se baciti.

Sadržaj jednodoznog spremnika mora se primijeniti odmah nakon otvaranja, a sav preostali sadržaj mora se baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AKANTIOR sadrži

- Djelatna tvar je poliheksanid. Jedan ml otopine sadrži 0,8 mg poliheksanida.
- Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev klorid i pročišćena voda.

AKANTIOR sadrži fosfate (pogledajte dio 2).

Kako AKANTIOR izgleda i sadržaj pakiranja

AKANTIOR kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku (kapi za oko) je bistra i bezbojna otopina u jednodoznom spremniku.

Jednodozni spremnici ukalupljeni su i povezani u strip od 5 jedinica. Stripovi su zatvoreni u vrećice od poliestera/aluminija/polietilena, koje su zapakirane u kartonsku kutiju.

Veličine pakiranja:

- 20 jednodoznih spremnika
- 30 jednodoznih spremnika
- višestruko pakiranje koje sadrži 120 (4 pakiranja po 30) jednodoznih spremnika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

SIFI S.p.A.

Via Ercole Patti, 36

95025 Aci Sant'Antonio (CT)

Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Detaljnije i ažurirane informacije o ovom lijeku dostupne su skeniranjem QR kôda uključenog u uputu o lijeku i vanjsku kutiju pomoću pametnog telefona/uređaja. Iste informacije dostupne su i na sljedećem URL: <https://qr.sifigroup.com/akantior/>

[QR kôd]