

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AKANTIOR 0,8 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 0,8 mg di poliesanide (0,08 % p/p). Una goccia (circa 0,032 g) contiene in media 0,025 mg di poliesanide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni goccia di soluzione contiene all'incirca 0,4 mg di fosfati equivalente a 11 mg/mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitore monodose (collirio)

Soluzione trasparente e incolore, praticamente priva di particelle visibili.

pH: 5,6 - 6,0

Osmolalità: 270 - 330 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AKANTIOR è indicato per il trattamento della cheratite da *Acanthamoeba* negli adulti e nei bambini a partire dai 12 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

AKANTIOR deve essere prescritto da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della cheratite da *Acanthamoeba*.

Posologia

Il trattamento con AKANTIOR deve essere avviato il prima possibile nel corso dell'infezione da *Acanthamoeba*.

Adulti e bambini a partire dai 12 anni di età

La dose raccomandata è 1 goccia di AKANTIOR nell'occhio interessato secondo il regime illustrato di seguito:

Fase di trattamento intensivo della durata di 19 giorni:

- 16 volte al giorno a intervalli di 1 ora, solo in orario diurno, per cinque giorni
- 8 volte al giorno a intervalli di 2 ore, solo in orario diurno, per altri sette giorni
- 6 volte al giorno a intervalli di 3 ore, solo in orario diurno, per altri sette giorni

Fase di prosecuzione del trattamento:

- 4 volte al giorno a intervalli di 4 ore, fino a guarigione (ossia guarigione della cornea, assenza di infiammazione corneale o di evidenza di infezione) e per un periodo non superiore a 12 mesi.

Ripresa del trattamento intensivo.

La fase di trattamento intensivo della durata di 19 giorni può essere ripresa in caso di deterioramento (o esacerbazione) dell'infiammazione oculare durante la fase di prosecuzione del trattamento, qualora la coltura per *Acanthamoeba* sia negativa. Se il deterioramento è accompagnato da una coltura positiva, il trattamento con AKANTIOR deve essere interrotto.

Interruzione definitiva del trattamento.

AKANTIOR deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non raggiungono la guarigione entro 12 mesi dall'inizio del trattamento.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AKANTIOR nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età pari e superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Esclusivamente monouso.

Il contenuto del contenitore monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

È necessario raccomandare ai pazienti di:

- evitare il contatto tra la punta del contenitore monodose e l'occhio o le palpebre;
- utilizzare la soluzione immediatamente dopo l'apertura del contenitore monodose e gettare il contenitore monodose dopo l'uso;
- instillare AKANTIOR almeno 5 minuti dopo qualsiasi altro medicinale oftalmico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con necessità urgente di ricorso alla chirurgia oculare a causa di cheratite da *Acanthamoeba* avanzata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

AKANTIOR può causare fastidio oculare (ad es. dolore oculare) da lieve a moderato e arrossamento oculare.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico in caso di dubbi o di reazione oculare severa.

Non sono disponibili dati relativi all'uso di AKANTIOR in soggetti con disturbi da immunodeficienza o necessità di terapia immunosoppressiva sistemica.

Eccipienti

AKANTIOR contiene fosfati. Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non possono essere escluse interazioni locali con altri medicinali.

Nel caso in cui si utilizzi più di un medicinale topico per uso oftalmico, AKANTIOR deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti dall'ultima somministrazione.

Poiché l'assorbimento sistemico di poliesanide dopo l'uso di AKANTIOR è trascurabile o non rilevabile, non sono attese interazioni con medicinali sistemici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di poliesanide in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali con somministrazione orale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di AKANTIOR durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se poliesanide sia escreto nel latte materno.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con AKANTIOR tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di poliesanide sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AKANTIOR altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari perché può causare, transitoriamente, offuscamento o altri disturbi della vista che si prevede abbiano una durata di qualche minuto dopo l'instillazione. Se si manifesta un offuscamento della vista al momento dell'instillazione, il paziente dovrà astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari fino a che la vista non sia tornata nitida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono dolore oculare (13,0 %) e iperemia oculare (11,6 %). Quelle più serie sono perforazione corneale (1,4 %), necessità di trapianto di cornea (1,4 %) e compromissione della vista (1,4 %), che fanno anche parte del decorso naturale della malattia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono state osservate negli studi clinici condotti in pazienti trattati con AKANTIOR con una possibilità ragionevole di legame causale con il medicinale.

Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e termine preferito), e sono classificate utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate nel corso dello studio clinico 043/SI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Congiuntivite Infezione oculare
Patologie dell'occhio	Molto comune	Dolore oculare Iperemia oculare
	Comune	Perforazione corneale Compromissione della vista Cheratite ulcerativa Difetti dell'epitelio corneale Infiltrati corneali Cheratite puntata Lacrimazione Iperemia congiuntivale Infiammazione oculare Irritazione oculare Fotofobia Papille congiuntivali Prurito oculare Secrezione oculare Gonfiore oculare Sensazione di corpo estraneo Fastidio oculare Secchezza oculare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Condizione aggravata Dolore in sede di applicazione Fastidio in sede di applicazione Intolleranza al medicinale Prurito in sede di applicazione
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Difetto epiteliale persistente Tossicità a diversi agenti
Procedure mediche e chirurgiche	Comune	Trapianto di cornea

Reazioni avverse segnalate con l'uso di colliri contenenti fosfati

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni relative al sovradosaggio nell'uomo; è improbabile che si verifichi sovradosaggio con la somministrazione oftalmica.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere di tipo sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri antimicrobici, codice ATC: S01AX24

La cheratite da *Acanthamoeba* è un'infezione severa e progressiva della cornea caratterizzata da dolore intenso e fotofobia, che può compromettere la vista. La cheratite da *Acanthamoeba* è una malattia ultra rara che interessa principalmente i portatori di lenti a contatto, con un'incidenza di 1-4 per milione. I risultati di una coorte di 227 pazienti in uno studio retrospettivo hanno indicato variazioni sostanziali nella modalità di trattamento dei pazienti; una combinazione di poliesanide 0,2 mg/mL e propamidina 1,0 mg/mL è stata utilizzata in 45 pazienti, e il 57,8 % dei pazienti era guarito entro un anno.

Meccanismo d'azione

La farmacodinamica non è stata testata nell'ambito degli studi clinici.

Poliesanide agisce sia sulla forma attiva (trofozoite) che su quella quiescente (cisti) di *Acanthamoeba*. Poliesanide è un polimero policationico composto da unità di esametilene biguanide. Presenta un meccanismo d'azione a duplice *target*, che prevede:

- la disgregazione delle membrane cellulari di *Acanthamoeba*. Poliesanide, che presenta carica positiva, si lega al doppio strato fosfolipidico della membrana dei trofozoiti, che presenta carica negativa, danneggiando la membrana, con conseguente lisi e morte della cellula a causa della fuoriuscita di componenti cellulari essenziali. Poliesanide, inoltre, è in grado di penetrare nell'ostiole delle cisti di *Acanthamoeba* per esercitare lo stesso effetto. Questa azione incide solo marginalmente sui fosfolipidi a carica neutra nelle membrane plasmatiche dei mammiferi.
- il legame al DNA. Dopo aver attraversato la membrana cellulare, poliesanide condensa e danneggia i cromosomi di *Acanthamoeba*. Poliesanide interagisce ampiamente con la struttura-fosfato del DNA per bloccare il processo di replicazione del DNA di *Acanthamoeba*. Poiché poliesanide non è in grado di penetrare nel nucleo delle cellule dei mammiferi, questo meccanismo è limitato alle cellule di *Acanthamoeba*.

Efficacia clinica

L'efficacia assoluta di AKANTIOR è stata determinata dal confronto tra i risultati osservati nel corso di uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, e dati di controllo storici su soggetti che non avevano ricevuto alcun trattamento. L'identificazione di questi soggetti è avvenuta attraverso una revisione sistematica della letteratura (n = 56). Il tasso di risoluzione clinica in assenza di intervento chirurgico in questo controllo storico è stato del 19,6 % (IC al 95 %: 10,2 %; 32,4 %). Il restante 80,4 % dei pazienti ha necessitato di intervento chirurgico (cheratoplastica, 38/56: 67,9 % [48,0 %; 83,0 %]), enucleazione (4/56: 7,1 % [3,0 %; 18,0 %]) o intervento chirurgico minore (4/56: 7,1 % [1,0 %; 29,0 %]).

L'effetto del trattamento (percentuale di pazienti guariti senza ricorso alla chirurgia) con AKANTIOR rispetto all'assenza di trattamento (controllo storico) è illustrato nella **Tabella 2**. È stato anche stimato un effetto dello studio pari al 30,7 % (IC al 95 %: 14,2 %; 47,2 %) sulla base dei risultati osservati con il controllo scelto nello studio 043 e dello studio retrospettivo esteso pubblicato da Papa et al. nel 2020. Utilizzando un metodo di aggiustamento dei dati grezzi con l'aggiunta di questo valore stimato del 30,7 %, l'effetto placebo stimato porterebbe a una risoluzione clinica ipotetica pari al 50,3 % (IC al 95 %: 36,6 %; 64,1 %).

Tabella 2: Efficacia assoluta di AKANTIOR

Trattamento	AKANTIOR + placebo	Nessun trattamento
Fonte	Studio clinico di fase III	Controllo storico
N.	66	56
Guariti	56	11
Tasso di risoluzione clinica (IC al 95 % binomiale esatto)	84,8 % (73,9 %; 92,5 %)	19,6 % (10,2 %; 32,4 %)
Tasso di risoluzione clinica, incluso l'effetto dello studio del 30,7 % (IC al 95 % binomiale esatto)	84,8 % (73,9 %; 92,5 %)	50,3 % (36,6 %; 64,1 %)
Effetto del trattamento, differenza media (IC al 95 % binomiale esatto) non aggiustata	65,2 % (49,3 %; 77,5 %)	
Effetto del trattamento, differenza media (IC al 95 % binomiale esatto) aggiustata per l'effetto dello studio	34,5 % (16,8 %; 49,8 %)	

IC = intervallo di confidenza

Lo studio clinico di fase III è stato condotto utilizzando, come controllo attivo, poliesanide 0,2 mg/mL più propamidina 1 mg/mL. In questo studio sono stati arruolati, in totale, 135 pazienti con cheratite da *Acanthamoeba* non sottoposti a precedente trattamento antiamebico. Sono stati esclusi i soggetti che necessitavano di intervento chirurgico urgente a causa di cheratite da *Acanthamoeba* avanzata in uno degli occhi (ad es. per assottigliamento/riassorbimento corneale avanzato, ecc.). L'età media complessiva era di 36,5 anni; il 58,2 % dei pazienti era di sesso femminile. Quattro pazienti avevano un'età compresa tra 15 e 17 anni, e due pazienti avevano un'età > 65 anni.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1 a ricevere AKANTIOR più placebo (n = 69) o un'associazione di poliesanide 0,2 mg/mL più propamidina 1 mg/mL (n = 66). Entrambi i bracci di trattamento hanno seguito lo stesso regime posologico, con un trattamento intensivo della durata di 19 giorni (16 volte al giorno per 5 giorni, 8 volte al giorno per 7 giorni, 6 volte al giorno per altri 7 giorni) solo in orario diurno, seguito da un trattamento con somministrazione 4 volte al giorno fino a risoluzione dell'infiammazione corneale. Gli sperimentatori hanno anche ricevuto istruzioni su quando interrompere o riprendere il trattamento (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento è stato consentito per un massimo di un anno.

Dei 135 pazienti arruolati, 127 (66 nel braccio AKANTIOR e 61 nel braccio di confronto) avevano una diagnosi di cheratite da *Acanthamoeba* confermata da microscopia confocale *in vivo*, PCR oppure coltura. La popolazione ITT (*intention-to-treat*) era composta da 127 pazienti, e la popolazione PP (*per protocol*) era composta da 119 soggetti (62 nel braccio AKANTIOR e 57 nel braccio di confronto).

L'*endpoint* primario di efficacia era il tasso di risoluzione clinica entro 12 mesi dalla randomizzazione. I pazienti che hanno necessitato di un aumento della dose a causa del peggioramento della condizione (n = 4), tutti appartenenti al gruppo di trattamento in monoterapia, sono stati calcolati come fallimento del trattamento nell'analisi primaria. Le analisi sono state effettuate sulla popolazione ITT.

La risoluzione clinica è stata definita come assenza di infiammazione corneale con necessità di trattamento, assenza di infiammazione congiuntivale oppure infiammazione congiuntivale lieve, assenza di limbite, sclerite o infiammazione della camera anteriore, e assenza di recidiva entro i 30 giorni successivi all'interruzione di tutti i trattamenti topici somministrati per la cheratite da *Acanthamoeba*.

Il tasso di risoluzione clinica ottenuto nello studio è riportato nella **Tabella 3**.

Tabella 3: Analisi di efficacia primaria: tasso di guarigione entro 12 mesi

Trattamento	n	Guariti	% di guariti (IC al 95 %)	Differenza tra tassi percentuali (IC al 95 %)
AKANTIOR + placebo	66	56	84,8 % (73,9 %; 92,5 %)	-0,04 (-0,15; 0,08)
Poliesanide 0,2 mg/mL + propamidina 1 mg/mL	61	54	88,5 % (77,8 %; 95,3 %)	

IC = intervallo di confidenza

Il tempo mediano alla guarigione è stato di 140 giorni (IC al 95 %: 117; 150) per poliesanide 0,8 mg/mL, e di 114 giorni (91; 127) per il braccio di controllo (p = 0,0442, test log-rank).

Complessivamente, 2 soggetti sono stati sottoposti a trapianto di cornea; entrambi appartenevano al gruppo di trattamento con poliesanide 0,8 mg/mL + placebo (1 caso è stato registrato come “infiltrati corneali”, pertanto non è stato inserito nella rispettiva tabella come “trapianto di cornea”). Vi sono state piccole differenze nella percentuale di fallimenti del trattamento (soggetti che si sono ritirati dallo studio prima del termine) tra gruppi di trattamento: 10/66 (15,2 %) nel gruppo trattato con poliesanide 0,8 mg/mL, e 7/61 (11,5 %) nel gruppo trattato con poliesanide 0,2 mg/mL più propamidina 1 mg/mL.

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con AKANTIOR in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con cheratite da *Acanthamoeba* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica non è stata studiata.

AKANTIOR è destinato all’applicazione topica oftalmica. L’assorbimento sistemico di poliesanide atteso in seguito a somministrazione topica nell’occhio è trascurabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l’uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

È stato condotto uno studio di tossicità nei conigli della durata di 26 settimane, con somministrazione giornaliera di poliesanide 0,8 mg/mL collirio (16 volte al giorno a intervalli di circa 1 ora dal giorno 1 al giorno 5, 8 volte al giorno a intervalli di circa 2 ore dal giorno 6 alla settimana 3 e 4 volte al giorno a intervalli di circa 4 ore dalla settimana 4 alla settimana 26). Lo studio non ha evidenziato alcun effetto locale o sistemico del trattamento. Non sono state osservate indicazioni di un effetto sistemico di poliesanide 0,8 mg/mL collirio nel corso delle 26 settimane del periodo di trattamento. Esami macroscopici e istopatologici *post mortem* effettuati alla fine dello studio non hanno rivelato variazioni correlate al trattamento.

Non è emersa evidenza di genotossicità da studi *in vitro* e *in vivo*.

Non è emersa evidenza di tossicità embriofetale da studi effettuati con somministrazione orale condotti in ratti e conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato
Sodio cloruro
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo l'apertura della bustina

Dopo aver aperto la bustina esterna, i contenitori monodose devono essere utilizzati entro 28 giorni (trascorso questo periodo, qualsiasi contenitore monodose non utilizzato deve essere gettato).

Dopo l'apertura del contenitore monodose

Il contenuto del contenitore monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AKANTIOR è fornito in contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE) da 0,3 mL di soluzione.

I contenitori monodose sono saldati in strip da 5 unità, a loro volta contenuti in una bustina di poliestere/alluminio/polietilene e confezionati in una scatola di cartone.

Confezioni:

- 20 contenitori monodose
- 30 contenitori monodose
- confezione multipla da 120 contenitori monodose (4 confezioni da 30)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AKANTIOR 0,8 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose poliesanide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 0,8 mg di poliesanide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico dodecaidrato, sodio cloruro, acqua depurata.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Collirio, soluzione

20 contenitori monodose da 0,3 mL

30 contenitori monodose da 0,3 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso oftalmico.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo l'apertura della bustina, utilizzare i contenitori monodose entro 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1840/001 20 contenitori monodose da 0,3 mL
EU/1/24/1840/002 30 contenitori monodose da 0,3 mL

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AKANTIOR

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AKANTIOR 0,8 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose poliesanide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 0,8 mg di poliesanide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico dodecaidrato, sodio cloruro, acqua depurata.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Collirio, soluzione

Confezione multipla: 120 contenitori monodose da 0,3 mL (4 confezioni da 30)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso oftalmico.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo l'apertura della bustina, utilizzare i contenitori monodose entro 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1840/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AKANTIOR

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AKANTIOR 0,8 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose poliesanide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 0,8 mg di poliesanide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico dodecaidrato, sodio cloruro, acqua depurata.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Collirio, soluzione

30 contenitori monodose da 0,3 mL. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso oftalmico.

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

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo l'apertura della bustina, utilizzare i contenitori monodose entro 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1840/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non pertinente.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE
DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AKANTIOR 0,8 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose
poliesanide
Uso oftalmico

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 contenitori monodose da 0,3 mL

6. ALTRO

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

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE
DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL CONTENITORE MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AKANTIOR 0,8 mg/mL collirio
polihexanide
Uso oftalmico

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

AKANTIOR 0,8 mg/mL collirio, soluzione in contenitore monodose poliesanide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AKANTIOR e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AKANTIOR
3. Come usare AKANTIOR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AKANTIOR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AKANTIOR e a cosa serve

AKANTIOR contiene il principio attivo poliesanide.

AKANTIOR viene usato negli adulti e nei bambini a partire dai 12 anni di età per il trattamento della cheratite da *Acanthamoeba*. *Acanthamoeba* è un parassita (un piccolo organismo che vive all'interno degli esseri umani e può causare malattie) che può causare un'infezione con conseguente cheratite (infiammazione della cornea, lo strato trasparente nella parte anteriore dell'occhio). La cheratite da *Acanthamoeba* può causare gravi lesioni alla superficie della cornea, comprese ulcere (ferite aperte).

AKANTIOR danneggia la membrana (lo strato esterno) del parassita *Acanthamoeba* e causa la fuoriuscita del contenuto della cellula, con conseguente distruzione della cellula. Inoltre, AKANTIOR impedisce al parassita *Acanthamoeba* di creare copie del proprio DNA, andando a interferire con gli enzimi (proteine) responsabili del processo di replicazione. Ciò interrompe la crescita e la riproduzione del parassita negli esseri umani.

2. Cosa deve sapere prima di usare AKANTIOR

Non usi AKANTIOR

Se è allergico a poliesanide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare AKANTIOR.

Il trattamento con AKANTIOR può causare fastidio all'occhio (come dolore all'occhio) da lieve a moderato e arrossamento dell'occhio. Se manifesta una reazione grave all'occhio, si rivolga al medico.

Bambini e adolescenti

AKANTIOR non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e AKANTIOR

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Se usa un altro collirio, attenda almeno 5 minuti tra l'applicazione di AKANTIOR e l'uso dell'altro collirio. AKANTIOR deve essere somministrato per ultimo.

Gravidanza e allattamento

Non vi è esperienza sull'uso di AKANTIOR nelle donne in gravidanza. AKANTIOR non è raccomandato durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se AKANTIOR passi nel latte materno. Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima del trattamento con AKANTIOR.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È possibile che la vista si offuschi momentaneamente dopo l'uso di AKANTIOR. Eviti di guidare o di usare macchinari fino a quando la vista non sarà tornata nitida.

AKANTIOR contiene fosfati

Questo medicinale contiene 0,37 mg di tampone fosfato per goccia equivalente a 10,66 mg/mL. Se ha un grave danno allo strato trasparente più esterno dell'occhio (la cornea), i fosfati possono causare in casi molto rari macchie opache sulla cornea dovute ad accumulo di calcio durante il trattamento.

3. Come usare AKANTIOR

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Il trattamento è composto da due parti: un trattamento intensivo per i primi 19 giorni e una fase di continuazione del trattamento a partire dal giorno 20.

La dose raccomandata è **1 goccia** di AKANTIOR nell'occhio interessato come illustrato di seguito:

Inizio del trattamento intensivo (19 giorni)

- Applichi una goccia ogni ora (16 volte al giorno), per i primi cinque giorni (dal giorno 1 al giorno 5)
- Applichi una goccia ogni 2 ore (8 volte al giorno), per altri sette giorni (dal giorno 6 al giorno 12)
- Applichi una goccia ogni 3 ore (6 volte al giorno), per altri sette giorni (dal giorno 13 al giorno 19)

Continuazione del trattamento

- Applichi una goccia ogni 4 ore (4 volte al giorno) fino a quando non ci sarà più infiammazione della cornea o evidenza di infezione (fino a guarigione)
Il medico le dirà quando interrompere il trattamento.

Istruzioni per l'uso

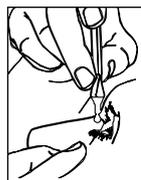
- 1) Si lavi le mani.
- 2) Apra la bustina di alluminio contenente i contenitori monodose.
- 3) Separi il contenitore monodose dalla striscia, e rimetta i contenitori non aperti nella bustina.



- 4) Apri il contenitore monodose ruotando la parte superiore, senza tirare. Dopo aver aperto il contenitore, non tocchi la punta.



- 5) Pieghi indietro la testa. Ora il contenitore monodose è aperto. Tenga il contenitore monodose in posizione verticale, senza schiacciare.
6) Usando un dito, abbassi delicatamente la palpebra inferiore dell'occhio interessato.
7) Capovolga il contenitore monodose e avvicini la punta del contenitore all'occhio. Non tocchi l'occhio o la palpebra con la punta del contenitore.



- 8) Prema il contenitore monodose in modo da somministrare una sola goccia, quindi lasci andare la palpebra inferiore.
9) Chiuda l'occhio e prema con un dito l'angolo dell'occhio interessato, vicino al naso. Tenga premuto per 2 minuti.
10) Getti il contenitore monodose dopo l'uso.

Se usa più AKANTIOR di quanto deve

Applichi la dose successiva all'ora abituale, perché è improbabile che le causi gravi problemi.

Se dimentica di usare AKANTIOR

Applichi la dose successiva come di consueto. Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con AKANTIOR

Usi AKANTIOR come prescritto per ottenere il migliore effetto. Parli sempre con il medico se pensa di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica generalmente nell'occhio trattato.

Contatti il medico se ha una reazione grave all'occhio.

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore all'occhio
- iperemia oculare (arrossamento dell'occhio)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- perforazione della cornea (danno alla superficie della cornea)
- compromissione della vista
- cheratite ulcerativa (infiammazione o infezione della cornea)
- difetti dell'epitelio corneale (difetti dello strato più esterno della cornea)
- infiltrati corneali (risposta immunitaria a una lesione della cornea)
- cheratite puntata (piccole erosioni sulla superficie dell'occhio)

- lacrimazione
- iperemia congiuntivale (arrossamento della congiuntiva)
- infiammazione dell'occhio
- irritazione dell'occhio
- fotofobia (spiacevole sensibilità dell'occhio alla luce)
- papille congiuntivali (arrossamento, gonfiore e irritazione della parte interna della palpebra)
- prurito agli occhi
- secrezione dall'occhio
- gonfiore dell'occhio
- sensazione di corpo estraneo nell'occhio
- fastidio all'occhio
- occhio secco
- congiuntivite (infiammazione dello strato più esterno dell'occhio)
- infezione dell'occhio
- condizione aggravata (peggioramento della malattia)
- intolleranza (ipersensibilità) al medicinale
- reazioni nella sede di applicazione come dolore
- reazioni nella sede di applicazione come fastidio
- reazioni nella sede di applicazione come prurito
- difetto epiteliale persistente (perdita persistente dello strato più esterno della cornea dopo una lesione)
- tossicità a vari agenti
- necessità di trapianto di cornea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AKANTIOR

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese per il medicinale non aperto.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo l'apertura della bustina, i contenitori monodose devono essere utilizzati entro 28 giorni. Trascorso questo periodo, i contenitori monodose non utilizzati devono essere gettati.

Il contenuto del contenitore monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura, e qualsiasi residuo di contenuto deve essere gettato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AKANTIOR

- Il principio attivo è poliesanide. Ogni mL di soluzione contiene 0,8 mg di poliesanide.
- Gli altri componenti sono sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico dodecaidrato, sodio cloruro e acqua depurata.

AKANTIOR contiene fosfati (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di AKANTIOR e contenuto della confezione

AKANTIOR collirio, soluzione in contenitore monodose (collirio) è una soluzione trasparente e incolore in contenitore monodose.

I contenitori monodose sono saldati in strip (strisce) da 5 unità, a loro volta contenuti in una bustina di poliestere/alluminio/polietilene e confezionati in una scatola di cartone.

Confezioni:

- 20 contenitori monodose
- 30 contenitori monodose
- confezione multipla da 120 contenitori monodose (4 confezioni da 30).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

SIFI S.p.A.

Via Ercole Patti, 36

95025 Aci Sant'Antonio (CT)

Italia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Informazioni dettagliate e aggiornate su questo medicinale sono disponibili inquadrando con uno smartphone o un altro dispositivo il codice QR riportato nel foglio illustrativo e sulla scatola esterna. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente URL: <https://qr.sifigroup.com/akantior/>

[Codice QR]