

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SCENESSE, implantat, 16 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Implantatet indeholder 16 mg afamelanotid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Implantat.

Massiv, hvid til let gullig stav, længde 1,7 cm og 1,5 mm i diameter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af fototoksicitet hos voksne med erythropoietisk protoporfyri (EPP).

4.2 Dosering og administration

SCENESSE bør kun ordineres af speciallæger på afdelinger, der er specialiseret i porfyri, og bør administreres af en læge, som af markedsføringstilladelsesindehaveren har modtaget instruktion i og autorisation til at administrere implantatet.

Dosering

Der administreres et implantat hver anden måned før forventet eksponering for sollys og når sådan eksponering er øget, f.eks. fra foråret til det tidlige efterår. Der anbefales tre implantater årligt, alt efter hvor lang tids beskyttelse der er behov for. Der anbefales maksimalt fire implantater årligt. Den samlede behandlingsvarighed fastsættes af speciallægen (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Vedrørende ældre patienter og nedsat nyre- eller leverfunktion: se pkt. 4.3 og 4.4:

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af afamelanotid hos børn og unge fra 0 til 17 år er endnu ikke undersøgt. Der foreligger ingen data (se pkt. 4.4).

Administration

Til subkutan anvendelse.

Brugsanvisning

- Tag pakningen med implantatet ud af køleskabet, og lad lægemidlet henstå, til det har nået rumtemperatur.
- Lad patienten sidde i en bekvem stilling eller ligge på ryggen med let eleveret overkrop.
- Desinficer huden over crista iliaca superior.
- Anlæg lokalanæstesi af implantationsområdet, hvis det skønnes nødvendigt i samråd med patienten.
- Vælg et kateter af kaliber 14 (indvendig diameter: 1,6 mm) med kanyle.
- Markér dybden 1,5 til 2 cm på kateterskaftet med en kirurgisk mærkepen.
- Tag fat i kateteret med steril teknikk, klem hudfolden sammen, og hold hudfolden mellem to fingre kranialt for eller over crista iliaca superior.
- Vend kanylens skråråske del opad, hold kateteret i en vinkel på 30-45 grader med hudoverfladen, og før kateteret lateralt 1,5-2 cm ind i subcutis i én uafbrudt bevægelse.
- Når kateteret er på plads, udtages implantatet aseptisk fra hætteglasset.
- Tag kanylen sterilt ud af kateteret.
- Overfør implantatet til kateterets afgang.
- Skub med et passende redskab (såsom en stilet) implantatet helt ind gennem kateterets lumen i dets fulde længde.
- Tryk på indføringsområdet med fingeren, og udtag samtidig stiletten og kateteret.
- Kontrollér, at implantatet er på plads, ved at palpere huden og subcutis kranialt for/over crista iliaca superior, indtil implantatet er lokaliseret. Kontrollér altid tilstedeværelsen af implantatet; se om nødvendigt efter, om det er blevet siddende i kateteret. Hvis det ikke er lykkedes at indsætte implantatet ved ovenstående fremgangsmåde, skal implantatet kasseres, og et nyt implantat indsættes. Indsæt ikke et nyt implantat, medmindre det med sikkerhed er fastslået, at det første ikke er blevet indsat.
- Læg et let tryk på indstiksstedet.
- Observer patienten i 30 minutter med henblik på allergisk reaktion eller hypersensitivitetsreaktion (af straks-typen).

Implantatet kan om nødvendigt fjernes operativt.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed for det aktive stof eller for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svær leversygdom
- Nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2)
- Nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Langtidsbehandling

Der foreligger kun begrænsede langsigtede sikkerhedsdata for afamelanotid. Lægemidlets sikkerhed er ikke vurderet i kliniske undersøgelser af længere varighed end to år (se pkt. 4.2).

Samtidige sygdomme ikke undersøgt

Der er ikke vurderet klinisk betydningsfulde sygdomme af gastrointestinal, kardiovaskulær, respiratorisk, endokrin (diabetes, Cushings sygdom, Addisons sygdom, Peutz-Jeghers syndrom), neurologisk (herunder kramper) eller hæmatologisk (specielt anæmi) art. Det må nøje overvejes, om patienter med nogen af disse sygdomme bør behandles med dette lægemiddel. Hvis sådanne patienter behandles, skal de overvåges efter hver implantation, herunder vitale tegn, sædvanlige hæmatologiske prøver og biokemi.

Beskyttelse mod sol

Under behandlingen med dette lægemiddel anbefales det, at patienten fortsætter med sin sædvanlige solbeskyttelse mod sin EPP-betingede fotosensitivitet i overensstemmelse med sin hudtype (Fitzpatrick-skalaen).

Overvågning af huden

Afamelanotid kan medføre, at eksisterende pigmentforandringer bliver mørkere på grund af stoffets farmakologiske virkning. Regelmæssig helkropsundersøgelse af huden hver 6. måned anbefales for at overvåge alle pigmentforandringer og andre hudabnormiteter.

Ved hudforandringer, som er forenelige med hudkræft eller forstadier dertil eller af porfyri-specialisten anses for tvivlsomme, bør der søges speciallæge.

De to årlige helkropsundersøgelser af huden har følgende formål:

a) tidlig detektion af hudkræft og forstadier dertil fremkaldt af UV-eksponering, da patienter med EPP kan forventes at øge deres eksponering for sollys og UV-lys væsentligt, når de er i behandling med SCENESSE. EPP-patienter med lys hud kan tænkes at være mere tilbøjelige til at anmode om behandling og er mere udsat for UV-lysbetingede hudforandringer, herunder kræft,

b) påvisning og overvågning af pigmentændringer med henblik på tidlig detektion af melanom.

Særlig opmærksomhed kræves ved

- patientanamnese eller familiær anamnese med melanom (herunder *in situ*-melanom, f.eks. lentigo maligna) eller formodet eller bekræftet tilbøjelighed til kutant melanom (CMM1, MIM #155600, synonymer: familiært atypisk mola-malignt melanomsyndrom (FAMMM), dysplastisk nævussyndrom (DNS), B-K mola syndrom; CMM2 MIM #155601)

og/eller

- anamnese med basalcellekarcinom, pladecellekarcinom (herunder carcinoma *in situ*, f.eks. Bowens sygdom), Merkelcellekarcinom eller andre maligne eller præmaligne hudforandringer.

Ældre

SCENESSE bør ikke anvendes hos patienter over 70 år, da der kun foreligger begrænsede data om behandling af ældre. Hvis sådanne patienter behandles, skal de overvåges efter hver implantation, herunder vitale tegn, sædvanlige hæmatologiske prøver og biokemi.

Pædiatrisk population

Det frarådes at anvende SCENESSE hos den pædiatriske population på grund af manglende data og på grund af implantatets størrelse, som er uegnet til børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med dette lægemiddel. De farmakokinetiske data om afamelanotid og dets metabolitter er meget begrænsede. Da afamelanotid er et oligopeptid med kort halveringstid, forventes det hurtigt at blive hydrolyseret til kortere peptidfragmenter og til de enkelte aminosyrer. Forsigtighed tilrådes imidlertid på grund af de manglende data.

Patienter, som får antikoagulantia såsom vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin), acetylsalicylsyre eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), kan lettere få blå mærker eller blødning på implantationsstedet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/antikonception til mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker antikonception under behandling med SCENESSE og i tre måneder efterfølgende.

Graviditet

Der er ingen eller kun begrænsede oplysninger om anvendelse af afamelanotid hos gravide kvinder. SCENESSE må ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om afamelanotid eller nogen af dets metabolitter udskilles i modermælk. Der foreligger ingen kliniske data om anvendelse af afamelanotid hos ammende kvinder. Data fra dyreundersøgelser er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det bør undgås at anvende SCENESSE i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om virkningerne af afamelanotid på fertiliteten. Dyreundersøgelser har ikke vist skadelig virkning på fertilitet eller reproduktion.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Afamelanotid påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, navnlig i de første 72 timer efter administration. Efter administration af lægemidlet er beskrevet somnolens, træthed, svimmelhed og kvalme. Ved sådanne symptomer må patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er baseret på poolede data fra kliniske undersøgelser hos 425 patienter. De hyppigst indberettede bivirkninger er kvalme, der forekommer hos ca. 19 % af de behandlede, hovedpine (20 %) og reaktioner på implantationsstedet (21 %, hovedsagelig affarvning, smerter, hæmatom og erytem). I de fleste tilfælde beskrives disse bivirkninger som milde.

Tabel over bivirkninger

De indberettede bivirkninger i kliniske undersøgelser med SCENESSE er anført i nedenstående tabel, inddelt efter MedDRA-systemorganklasse og -hyppighed. Hyppighed inddeles på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke beregnes af forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Øvre luftvejsinfektion	Influenza Gastrointestinal infektion Gastroenteritis Follikulitis Candidiasis Nasofaryngitis
Benigne, maligne og			Hæmangiom

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			
Blod og lymfesystem			Leukopeni
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	Hyperkolesterolæmi Øget appetit
Psykiske lidelser			Depression Nedsat stemningsleje Søvnløshed
Nervesystemet	Hovedpine	Migræne Svimmelhed Letargi Somnolens	Synkope Restless Legs Syndrom Hyperæstesi Præsynkope Posttraumatisk hovedpine Brændende fornemmelse Dårlig søvnkvalitet Dysgeusi
Øjne			Ødem af øjenlåg Okulær hyperæmi Øjentørhed Presbyopi
Øre og labyrint			Tinnitus
Hjerte			Palpitationer Takykardi
Vaskulære sygdomme		Rødmen Hedetur	Hæmatom Diastolisk hypertension Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum			Dysfoni Sinuskongestion Rhinitis Nasal kongestion
Mave-tarmkanalen	Kvalme	Abdominal smerter Øvre abdominalsmerter Diarré Opkastning	Læbeødem Hævede læber Gastroøsofagealt refluks sygdom Gastritis Dyspepsi Cheilitis Abdominal distension Gingivale smerter Abdominalt ubehag Tandpine Abdominale symptomer Uregelmæssig afføring Flatulens Gingival misfarvning Oral hypæstesi Misfarvning af læber Misfarvning af tunge
Hud og subkutane væv		Erytem Melanocytnævus Pigmentforstyrrelse Misfarvning af huden Hyperpigmentering af	Lichen planus Vesikulært udslæt Generaliseret pruritus Udslæt Erytematøst udslæt

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
		huden Efelider Pruritus	Papulært udslæt Pruritisk udslæt Hudirritation Vitiligo Acne Eksem Pigmentering af læber Postinflammatorisk pigmentændring Seborré Hudeksfoliation Hypopigmentering af hud Ændret hårfarve Hyperhidrose
Muskler, knogler og bindevæv		Rygsmarter	Artralgi Myalgi Ekstremitetssmerter Muskelspæsm Muskuloskeletale smerter Muskuloskeletal stivhed Ledstivhed Lyskesmerter Tyngdefornemmelse
Nyrer og urinveje			Cystitis
Det reproduktive system og mammae			Menoragi Dysmenorré Ømhed af bryster Uregelmæssig menstruation Vaginalt udflåd Øget libido
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Hypersensitivitet på implantationsstedet Reaktion på implantationsstedet Smerter på implantationsstedet Hæmatom på implantationsstedet Erytem på implantationsstedet Irritation på implantationsstedet Asteni Træthed Misfarvning på implantationsstedet Varmefornemmelse	Perifert ødem Slimhindeødem Smerter Ødem på implantationsstedet Pyreksi Kulderystelser Hæmatom på indstiksstedet Irritation på indstiksstedet Hypertrofi på implantationsstedet Pruritus på implantationsstedet Udstødning af anordningen Misfarvning på implantationsstedet Tømmermænd Influenzalignende sygdom
Undersøgelser		Kreatinfosfokinase i blodet forhøjet	Alaninaminotransferase forhøjet Aspartataminotransferase forhøjet Leverfunktionsprøve unormal Transaminaser forhøjet

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
			Transferrinmætning nedsat Kolesterol i blodet forhøjet Blodsukker forhøjet Jernindhold i blodet nedsat Diastolisk blodtryksforhøjelse Blod i urinen Hudbiopsi
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Sårkomplikationer Åbent sår Fald Kvalme udløst af indgrebet

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale indberetningssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data om symptomer eller behandling af overdosering med afamelanotid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Blødgørende og hudbeskyttende midler, midler beskyttende mod UV-stråling, systemisk brug, ATC-kode: D02BB02

Virkningsmekanisme

Afamelanotid er et syntetisk tridekapeptid og en strukturel analog til α -melanocyststimulerende hormon (α -MSH). Afamelanotid er en melanocortinreceptor-agonist, der hovedsagelig bindes til melanocortin-1-receptoren (MC1R). Bindingen varer ikke længere end bindingen af α -MSH. Dette skyldes delvis afamelanotid bestandighed mod øjeblikkelig at blive nedbrudt af serumproteiner eller proteolytiske enzymer (halveringstid ca. 30 minutter). Det antages at undergå hydrolyse inden for kort tid; metabolitternes farmakokinetik og farmakodynamik kendes endnu ikke.

Afamelanotid menes at efterligne det endogene stofs farmakologiske aktivitet ved at aktivere syntesen af eumelanin medieret af MC1R-receptoren.

Eumelanin beskytter mod lys ved forskellige mekanismer:

- stærk, bredspektret absorption af UV-lys og synligt lys, hvorved eumelanin virker som filter,
- antioxidant aktivitet gennem fjernelse af frie radikaler og
- inaktivering af superoxidationen og øget tilgængelighed af superoxiddismutase til mindskelse af oxidativ stress.

Farmakodynamisk virkning

Administration af afamelanotid kan derfor tænkes at øge produktionen af eumelanin i huden hos EPP-patienten uafhængigt af dennes eksponering for sollys eller kunstigt UV-lys. Dette kan være ledsaget af mørkere hudpigmentering på områder med melanocytter, hvilket gradvis aftager, indtil der administreres endnu et implantat.

Klinisk virkning og sikkerhed

EPP-patienter, der fik SCENESSE, er påvist at blive eksponeret mere for direkte sollys (kl. 10:00 til 18:00) i en 180-dages forsøgsperiode end de, der fik placebo ($p=0,044$; for SCENESSE: aritmetisk gennemsnit: 115,6 h, median 69,4 h; for placebo: gennemsnit 60,6 h, median 40,8 h).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med SCENESSE i alle undergrupper af den pædiatriske population ved erythropoietisk protoporfyri.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der ikke udført dosisfastsættelsesundersøgelser.

Farmakokinetikken af afamelanotid er endnu ikke fuldt karakteriseret, dvs. dets fordeling, metabolisering og udskillelse er ikke afklaret. Der foreligger ingen farmakokinetiske oplysninger om nogen af dets metabolitter (aktive eller inaktive). Efter subkutan administration af implantatet frigives størstedelen af det aktive stof i løbet af de første 48 timer, således at over 90 % er frigivet på dag 5. Plasmaniveauet af afamelanotid opretholdes i nogle dage. I de fleste kliniske undersøgelser var plasmaniveauet af afamelanotid under kvantificeringsgrænsen på dag 10.

Der foreligger ingen data om mulige interaktioner eller virkninger på særlige populationer, f.eks. patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I toksicitetsundersøgelserne med gentagen dosering var det eneste relevante fund en stigning i melaninpigmenteringen hos hunde, hvilket modsvarer det aktive stofs farmakologiske aktivitet. Denne virkning iagttoges kun ved et eksponeringsniveau på ca. 8 gange den humane eksponering. Der iagttoges inflammation af Harders kirtel hos rotter. Dette fund anses ikke for relevant for menneskers sikkerhed, da Harders kirtel ikke findes hos mennesker.

I en fertilitetsundersøgelse iagttoges ingen virkninger på reproduktionen hos Sprague-Dawley rotter uanset køn efter subkutan administration af afamelanotid. I en undersøgelse hos Sprague-Dawley rotter sås ingen negative virkninger på den embryoføtale udvikling ved ca. 135 gange den humane eksponering (baseret på C_{max}). I endnu en undersøgelse af den embryoføtale udvikling hos Lister-Hooded rotter opnåedes ikke tilstrækkelig eksponering. Den præ- og postnatale udvikling af Sprague-Dawley rotter blev ikke påvirket ved en eksponering på ca. 135 gange den humane eksponering (baseret på C_{max}).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Poly(DL-lactid-co-glycolid)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C)

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gult hætteglas type I med PTFE-coatet gummiprop.
Pakningen indeholder ét hætteglas med ét implantat.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se pkt. 4.2 for anvisninger for korrekt administration og klargøring.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
London
EC1M 7AD
Det Forenede Kongerige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/969/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIGE FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Det Forenede Kongerige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for seks måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal om lægemidler.

D BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået
- senest 60 dage efter at en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Uddannelses- og kursusprogram for læger

Før markedsføring af SCENESSE i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen træffe aftale med den nationale kompetente myndighed om indhold og format af uddannelsespakken, herunder kommunikationsmedier, fordeling og alle øvrige aspekter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal desuden træffe aftale om detaljerne i programmet for adgangskontrol, der sikrer, at SCENESSE kun distribueres til behandlingscentre, hvor lægerne har modtaget uddannelsesmateriale og instruktion.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for, at i hver medlemsstat, hvor SCENESSE markedsføres, vil alle sundhedspersoner, der forventes at anvende lægemidlet, modtage følgende uddannelsespakke samt instruktion:

- produktresumé,
- materiale til direkte personlig instruktion,
- uddannelsesvideo,
- oplysningsblad til register.

Materialet til direkte personlige instruktion, herunder uddannelsesvideo, skal indeholde følgende nøgleelementer:

- demonstration af korrekt implantationsteknik med særlig vægt på foranstaltninger til sikring mod beskadigelse af implantatet under brug,
- vigtigheden af opretholdelse af aseptiske betingelser,
- metoder til forebyggelse eller minimering af fejl ved implantationen og reaktioner på implantationsstedet.

Oplysningerne om registeret skal indeholde følgende hovedpunkter:

- vigtigheden af at rekruttere og indføre patienterne i EU-registeret,
- hvordan man får adgang til EU-registeret og anvender det.

• **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Retrospektiv undersøgelse ved gennemgang af journaler Indehaveren af markedsføringstilladelsen udfører en retrospektiv undersøgelse, der sammenligner langtidssikkerhedsdata og behandlingsresultat for patienter, som henholdsvis modtager og ikke modtager SCENESSE eller er ophørt med at få SCENESSE. Det andet primære mål for undersøgelsen er bedømmelse af overholdelsen af de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger og adgangskontrolprogrammet for patienter, der får SCENESSE.</p>	<p>Protokoludkast forelægges 2 måneder efter underretning om Europa-Kommissionens beslutning. Interimsrapporter: forelægges årligt. Endelig rapport: 6 år efter godkendelse.</p>

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Sygdomsregister	Protokoludkast forelægges 2

Beskrivelse	Tidsfrist
Før markedsføring i medlemsstaterne skal indehaveren af markedsføringstilladelsen oprette et sygdomsregister over langsigtede sikkerhedsdata og behandlingsresultater hos patienter med EPP. Registeret skal omfatte data fra både patienter og læger.	måneder efter underretning om Europa-Kommissionens beslutning Interimsrapporter: forelægges årligt.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SCENESSE, implantat, 16 mg
afamelanotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert implantat indeholder 16 mg afamelanotid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Poly(DL-lactid-co-glycolid)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 implantat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
London
EC1M 7AD
Det Forenede Kongerige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/969/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

BN

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

SCENESSE, implantat, 16 mg
afamelanotid
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

BN

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

1 implantat

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

SCENESSE, implantat, 16 mg afamelanotid

▼ Dette lægemiddel er under supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SCENESSE
3. Hvordan SCENESSE bruges
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

SCENESSE er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof afamelanotid. Afamelanotid er en syntetisk form af kroppens naturlige α -melanocytstimulerende hormon (α -MSH). Afamelanotid virker ligesom det naturlige hormon ved at få hudcellerne til at producere eumelanin, som er et sortbrunt melaninpigment i kroppen,

Afamelanotid bruges til at øge tolerancen over for sollys hos voksne med den bekræftede diagnose erythropoietisk protoporfyri (EPP). EPP er en sygdom med øget følsomhed for sollys, som kan medføre skadevirkninger i form af smerter og skoldning. Ved at øge mængden af eumelanin kan SCENESSE sinke indsættelsen af smerter forårsaget af følsomhed for sollys (fotosensitivitet).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SCENESSE

Brug ikke SCENESSE

- hvis du er allergisk over for afamelanotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i <X> (angivet i pkt. 6),
- hvis du har en alvorlig leversygdom,
- hvis du har leverproblemer,
- hvis du har nyreproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får SCENESSE, hvis du har eller nogensinde har haft:

- hjerteproblemer (herunder uregelmæssig hjerterytme) eller svært vejrtrækningsbesvær (såsom astma eller bronkitis),
- sukkersyge,
- Cushings sygdom (en hormonsygdom, hvor kroppen producerer for meget af hormonet kortisol),
- Addisons sygdom (en sygdom i binyrerne, der medfører mangel på visse hormoner),
- Peutz-Jeghers syndrom (en sygdom, der medfører blokering af tarmen, og hvor der kan være fregner på hænder, fødsåler og læber),

- epilepsi (eller hvis du har fået at vide, at du kan få krampeanfald),
- for lavt antal røde blodlegemer (anæmi),
- modermærkekræft (melanom, en aggressiv form for hudkræft), herunder *in situ* melanom, f.eks. lentigo maligna, eller visse arvelige sygdomme, der øger risikoen for melanom,
- hudkræft af typerne basalcellekarcinom eller pladecellekarcinom (herunder carcinoma *in situ*, f.eks. Bowens sygdom), Merkelcellekarcinom eller andre ondartede hudforandringer eller forstadier dertil.

Hvis du er over 70 år, skal du før du får SCENESSE tale med lægen.

Hvis du nogensinde har haft en af de nævnte sygdomme, kan det være nødvendigt, at lægen overvåger dig tættere under behandlingen

Beskyttelse mod sol

Du skal ikke ændre på den måde, du plejer at håndtere din EPP og din hudfototype (UV-følsomhed). Husk, at øget udsættelse for UV-lys medvirker til hudkræft.

Overvågning af huden

Da SCENESSE øger indholdet af eumelanin, vil de fleste patienter få mørkere hud. Det er en forventet reaktion ved brug af dette lægemiddel, og den mørkere hud vil langsomt blegne, medmindre der anvendes endnu et implantat.

Lægen vil regelmæssigt skulle kontrollere din hud (på hele kroppen) for at overvåge ændringer i modermærker (f.eks. at de bliver mørkere) eller andre hudforandringer. Det anbefales, at dette gøres hver sjette måned.

Fortæl det til lægen, hvis der er nye hudforandringer eller ændringer i de forandringer, du allerede har. Få snarest en konsultation hos en speciallæge i porfyri, hvis stærkt farvede forandringer som modermærker begynder at vokse, eller hvis der viser sig andre væskende, forhøjede, vortelignende eller sårfulde forandringer, der ikke vil heles og vokser. Henvielse til en hudspecialist kan være nødvendig.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes hos børn og unge fra 0 til 18 år, da det ikke er afprøvet hos denne aldersgruppe

Brug af anden medicin sammen med SCENESSE

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det.

Fortæl det til lægen, hvis du får blodfortyndende medicin (antikoagulantia) til forebyggelse af blodpropper. Sådanne lægemidler kan være warfarin, acetylsalicylsyre (et stof, der findes i mange smertestillende og febernedsættende lægemidler og også er blodpropforebyggende) samt nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), der bruges mod almindelige lidelser såsom gigt, hovedpine, let feber, reumatisme og ondt i halsen. Grunden er, at sådanne lægemidler kan øge forekomsten af blå mærker eller blødning på implantationsstedet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, du er gravid, eller planlægger at blive gravid, må du ikke bruge SCENESSE, da det ikke vides, hvordan det vil påvirke det ufødte barn eller brystbarnet.

Kvinder, der kan blive gravide, bør bruge sikker prævention såsom p-piller, pessar plus sæddræbende creme eller spiral under behandlingen og tre måneder efter at have fået det sidste SCENESSE-implantat.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er risiko for dødsghed og træthed ved brug dette lægemiddel, navnlig de første 72 timer efter at man har fået det. Hvis det er tilfældet for dig, må du ikke føre motorkøretøj eller arbejde med værktøj eller maskiner. Hvis du er konstant døsig, skal du kontakte lægen.

3. Sådan skal du bruge SCENESSE

Implantatet vil blive indsat af en læge, som har fået instruktion i at indsætte det. Lægen vil sammen med dig finde det mest passende tidspunkt og sted, hvor indsættelsen af implantatet skal foregå.

Der gives et implantat hver anden måned i forårs- og sommermånederne. Der anbefales tre implantater årligt, afhængigt af, hvor lang en virkeperiode, der behøves. Der kan dog ikke gives mere end 4 implantater om året.

Implantatet gives som en injektion under huden ved hjælp af et kateter og en kanyle (subkutant). Før du får lægemidlet, kan lægen vælge at lokalbedøve dig i det område, hvor implantatet skal indsættes. Implantatet bliver indsat direkte under hudfolderne i maveskindet eller over hoftebenskammen.

Efter at implantatet er blevet indsat, vil du muligvis kunne mærke det under huden. Implantatet vil gradvis blive absorberet af kroppen. Dette vil tage mellem 50 og 60 dage efter implantationen.

Hvis du mærker ubehag og er bekymret, skal du kontakte lægen. Om nødvendigt kan implantatet fjernes ved et simpelt operativt indgreb.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide om brugen af lægemidlet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger anses for at være:

Meget almindelig (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

Kvalme, hovedpine og reaktioner på implantationsstedet med smerter, rødme, kløe, blå mærker og farveændring af den overliggende hud.

Almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

Forandringer af hele huden med fregner og mørkfarvning, desuden svær hovedpine (migræne), rygsmarter, mavesmarter, diarré og opkastning, nedsat appetit, træthed, svimmelhed, dødsghed og svaghed, hedeture og forkølelse (øvre luftvejsinfektioner).

Ikke almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede):

- Betændelse i hårsække, svampeinfektioner, urinvejsinfektioner
- Kulderystelser, feber, influenza, influenzalignende sygdom, tilstoppet næse, tilstoppede bihuler, næse- og halsinflammation, inflammation af næsen

- Depression, søvnbesvær, dårlig søvnkvalitet, besvimelse, følelse af at ville besvime, fald, tømmermænd, svaghed, ubehag i benene, øget berøringfølsomhed, hovedpine efter skader, brændende fornemmelse, abnorme smagsindtryk
- Hævede øjenlåg, røde øjne, tørre øjne, besvær med at se skarpt tæt på, ringen for ørerne
- Hjerterbanken, hurtig hjerterytme, blå mærker, højt blodtryk, besvær med at udtale visse lyde
- Inflammerede læber, hævede læber, farvede læber, ømme gummer, tandpine, misfarvede gummer, nedsat berøringssans i munden, misfarvede læber, misfarvet tunge
- Øget sultfornemmelse, kvalme efter implantationen, fordøjelsesbesvær, mave-tarm-infektion, mave-tarminflammation, halsbrand, mavekatar, uregelmæssig afføring, tarmluft, oppustet mave, mavepine
- Ujævn hud, udslæt med små blærer, kløe, udslæt, rødt udslæt, rød, hævet hud, udslæt med små knopper, kløende udslæt, hudirritation, områder med lysere hud, akne, eksem, væskende hud, afskalning af huden, farveløs hud, ændret hårfarve, svedtendens
- Ledsmerter, muskelsmerter, smerter i arme og ben, muskeltrækninger, smerter i muskler og knogler, stivhed af muskler og knogler, ledstivhed, lyskesmerter, tyngdefornemmelse, hævede underben
- Generende og langstrakt menstruation, abnorm menstruation, ømme bryster, uregelmæssig menstruation, udflåd fra skeden, nedsat sexlyst
- Smerter, hævelse omkring implantationsstedet, blå mærker på indstiksstedet, irritation på indstiksstedet, opsvulmning på implantationsstedet, kløe på implantationsstedet, implantatet falder ud, ændret hudfarve på implantationsstedet
- Nedsat antal hvide blodlegemer, abnorme leverfunktionsprøver, nedsat jernbinding, forhøjet kolesterol, forhøjet blodsukker, nedsat jernindhold i blodet, forhøjet blodtryk, blod i urinen
- Sårkomplikationer, åbent sår

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen gennem det nationale indberetningssystem, der er anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og den ydre karton. Lægen kontrollerer udløbsdatoen, før implantatet anvendes.

Opbevares i køleskab (2° til 8° C).

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Derved skåner du miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SCENESSE indeholder:

Aktivt stof: afamelanotid. Et implantat indeholder 16 mg afamelanotid.
Øvrige indholdsstoffer: poly(D,L-lactid-co-glycolid).

Udseende og pakningsstørrelser

Implantatet er en massiv, hvid til let gullig stav, der måler 1,7 cm i længden og 1,5 mm i diameter, i et gult hætteglas af glas med PTFE-belagt gummiprop.
Pakningen indeholder ét hætteglas med ét implantat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
London EC1M 7AD
Det Forenede Kongerige
Tlf: +44 (0)20 7566 4000
Fax: +44 (0)20 7566 4010

Fremstiller

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Det Forenede Kongerige

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder".
Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Følgende oplysninger er udelukkende tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Administration

SCENESSE administreres subkutan under aseptiske betingelser som beskrevet nedenfor.
Administrationen skal foretages af en læge, der af markedsføringstilladelsesindehaveren har modtaget instruktion og autorisation til at administrere implantatet.

Brugsanvisning

- Tag pakningen med implantatet ud af køleskabet, og lad lægemidlet henstå, til det har nået rumtemperatur.
- Lad patienten sidde i en bekvem stilling eller ligge på ryggen med let eleveret overkrop.
- Desinficer huden over crista iliaca superior.
- Anlæg lokalanæstesi af implantationsområdet, hvis det skønnes nødvendigt i samråd med patienten.
- Vælg et kateter af kaliber 14 (indvendig diameter: 1,6 mm) med kanyle.
- Markér dybden 1,5 til 2 cm på kateterskaftet med en kirurgisk mærkepen.
- Tag sterilt fat i kateteret, klem hudfolden sammen, og hold hudfolden mellem to fingre kranialt for eller over crista iliaca superior.
- Vend kanylens skrånede del opad, hold kateteret i en vinkel på 30-45 grader med hudoverfladen, og før kateteret lateralt 1,5-2 cm ind i subcutis i én uafbrudt bevægelse.
- Når kateteret er på plads, udtages implantatet aseptisk fra hætteglasset.
- Tag kanylen sterilt ud af kateteret.
- Overfør implantatet til kateterets afgang.
- Skub med et passende redskab (såsom en stilet) implantatet helt ind gennem kateterets lumen i dets fulde længde.
- Tryk på indføringsområdet med fingeren, og udtag samtidig stiletten og kateteret.
- Kontrollér, at implantatet er på plads, ved at palpere huden og subcutis kranialt for/over crista iliaca superior, indtil implantatet er lokaliseret. Kontrollér altid tilstedeværelsen af implantatet; se om nødvendigt efter, om det er blevet siddende i kateteret. Hvis det ikke er lykkedes at indsætte implantatet ved ovenstående fremgangsmåde, skal implantatet kasseres, og et nyt implantat ilægges. Indsæt ikke et nyt implantat, medmindre det med sikkerhed er fastslået, at det første ikke er blevet indført.
- Læg et let tryk på indstiksstedet.
- Observer patienten i 30 minutter med henblik på allergisk reaktion eller hypersensitivitetsreaktion (af straks-typen).

Implantatet kan om nødvendigt fjernes operativt.

Bilag IV

Konklusioner vedrørende udstedelsen af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder, fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for en anbefaling om udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.