

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SCENESSE 16 mg impianto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

L'impianto contiene 16 mg di afamelanotide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto.

Bastoncino solido di colore da bianco a biancastro, di circa 1,7 cm di lunghezza e 1,5 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SCENESSE è indicato per la prevenzione di fototossicità in pazienti adulti affetti da protoporfiria eritropoietica (*Erythropoietic Protoporphyrin, EPP*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

SCENESSE deve essere prescritto esclusivamente da medici specialisti, in centri riconosciuti per il trattamento delle porfirie, e l'inserimento deve essere eseguito da un medico esperto e accreditato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'inserimento dell'impianto.

Posologia

Un impianto viene inserito ogni 2 mesi prima di una prevista esposizione, e durante i periodi di aumentata esposizione, alla luce solare, ad es. dalla primavera all'inizio dell'autunno. Si raccomandano tre impianti l'anno, a seconda della durata della protezione richiesta. Il numero massimo di impianti raccomandato è quattro l'anno. La durata del trattamento complessiva è a discrezione dello specialista (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Per i pazienti anziani e i pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di afamelanotide nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Istruzioni per l'uso

- Estrarre l'impianto confezionato dal frigorifero e lasciare riscaldare il medicinale a temperatura ambiente.
- Fare sedere il paziente in una posizione comoda o farlo sdraiare con la parte superiore del corpo leggermente sollevata.
- Disinfettare la cute al di sopra della cresta iliaca.
- Anestetizzare la zona d'inserimento, se ritenuto necessario e dopo aver consultato il paziente.
- Selezionare un catetere calibro 14 (diametro interno 1,6 mm) con ago.
- Segnare da 1,5 a 2 cm sull'asta del catetere utilizzando inchiostro chirurgico.
- Tenere il catetere alla base utilizzando una tecnica sterile, afferrare e tenere con due dita la pelle all'altezza o al di sopra della cresta iliaca del paziente.
- Con lo smusso dell'ago rivolto verso l'alto, inserire il catetere lateralmente per 1,5-2 cm nello strato sottocutaneo, a un angolo di 30-45 gradi rispetto alla superficie cutanea, in un unico movimento fluido continuo.
- Una volta posizionato il catetere, rimuovere in condizioni asettiche l'impianto dal flaconcino.
- Rimuovere l'ago dall'interno del catetere utilizzando una tecnica sterile.
- Trasferire l'impianto all'estremità del catetere.
- Utilizzando un dispositivo idoneo (come un mandrino) spingere delicatamente l'impianto per l'intera lunghezza del lume del catetere.
- Applicare una certa pressione con il dito sull'area di inserimento durante la rimozione del mandrino e del catetere.
- Confermare l'inserimento dell'impianto palpando pelle e sottocute all'altezza o al di sopra della cresta iliaca fino a quando l'impianto non è localizzato. Verificare sempre la presenza dell'impianto; in caso di dubbio, controllare se l'impianto è rimasto nel catetere. Se l'impianto non è stato inserito durante le fasi della procedura sopra descritte, eliminare l'impianto e inserirne uno nuovo. Non inserire un nuovo impianto a meno che non sia stato inequivocabilmente confermato il mancato inserimento del primo.
- Applicare una piccola medicazione compressiva sul sito d'iniezione.
- Tenere sotto osservazione il paziente per 30 minuti per verificare che non sviluppi una reazione allergica o di ipersensibilità (di tipo immediato).

L'impianto può essere rimosso chirurgicamente in caso di necessità.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Presenza di grave epatopatia
- Compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 5.2)
- Compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 5.2)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso a lungo termine

I dati sulla sicurezza a lungo termine per afamelanotide sono limitati.

La sicurezza di questo medicinale non è stata valutata in sperimentazioni cliniche di durata superiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.2).

Patologie concomitanti non studiate

Non sono state valutate patologie clinicamente significative gastrointestinali, cardiovascolari, respiratorie, endocrine (inclusi diabete, malattia di Cushing, malattia di Addison, sindrome di Peutz-Jeghers), neurologiche (incluse crisi convulsive) ed ematologiche (in particolare anemia). La decisione

di trattare con questo medicinale i pazienti affetti da una di queste condizioni cliniche deve essere attentamente valutata. In caso di trattamento, tali pazienti devono essere monitorati dopo l'inserimento di ciascun impianto, con controllo dei parametri vitali, esami ematologici e biochimici di routine.

Protezione solare

Durante il trattamento con questo medicinale si raccomanda di mantenere le misure di protezione solare adottate di routine da ciascun paziente per gestire la fotosensibilità correlata all'EPP e in conformità al fototipo (scala Fitzpatrick).

Monitoraggio della cute

Afamelanotide può indurre uno scurimento delle lesioni pigmentarie dovuto al suo effetto farmacologico. Si raccomanda un esame regolare della cute sull'intero corpo (ogni 6 mesi), al fine di monitorare tutte le lesioni pigmentarie e altre anomalie cutanee.

Se le alterazioni cutanee osservate sono compatibili con tumore cutaneo o suoi precursori, o sono ritenute ambigue dallo specialista delle porfirie, si deve consultare un dermatologo.

I due esami totali della cute dell'intero corpo da eseguirsi ogni anno sono destinati a:

a) rilevare precocemente qualsiasi tumore cutaneo e suoi precursori indotti dall'esposizione UV, poiché si può prevedere che i pazienti con EPP aumentino significativamente l'esposizione alla luce solare e alla luce UV durante il trattamento con SCENESSE. I pazienti affetti da EPP con pelle chiara hanno una maggiore probabilità di richiedere un trattamento e sono più soggetti a sviluppare alterazioni cutanee associate alla luce UV, incluso il cancro;

b) rilevare e monitorare le alterazioni delle lesioni pigmentarie, consentendo così il rilevamento precoce del melanoma.

Particolare cautela è giustificata in pazienti con

- anamnesi individuale o familiare positiva per melanoma (compreso melanoma *in situ*, ad es. lentigo maligna) o sensibilità sospetta o accertata al melanoma cutaneo (CMM1, MIM #155600, sinonimi: sindrome familiare del nevo atipico-melanoma maligno, FAMMM; sindrome del nevo displastico, DNS; sindrome del nevo B-K; CMM2 MIM #155601)

e/o

- anamnesi individuale positiva per carcinoma basocellulare, carcinoma squamocellulare (incluso carcinoma *in situ*, ad es. malattia di Bowen), carcinoma a cellule di Merkel o altre lesioni cutanee maligne o pre-maligne.

Anziani

Dal momento che i dati disponibili sul trattamento negli anziani sono limitati, SCENESSE non deve essere usato in pazienti di età superiore a 70 anni. In caso di trattamento, tali pazienti devono essere monitorati dopo l'inserimento di ogni impianto, con controllo dei parametri vitali, esami ematologici e biochimici di routine.

Popolazione pediatrica

L'uso di SCENESSE non è raccomandato nella popolazione pediatrica a causa dell'assenza di dati e delle dimensioni dell'impianto, non idonee per i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici con questo medicinale. I dati di farmacocinetica per afamelanotide o i suoi metaboliti sono molto limitati. Essendo un oligopeptide con breve emivita,

si prevede che afamelanotide sia rapidamente idrolizzato in frammenti peptidici più brevi e nei suoi singoli aminoacidi. Tuttavia, a causa dell'assenza di dati si raccomanda cautela.

I pazienti in trattamento con sostanze che riducono la coagulazione, come antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin), acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono manifestare un aumento della comparsa di lividi o sanguinamento nel sito d'impianto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con SCENESSE e per i tre mesi successivi.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di afamelanotide in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. SCENESSE non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se afamelanotide/metaboliti siano escreti nel latte materno. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di afamelanotide nelle donne che allattano. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'uso di SCENESSE deve essere evitato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti di afamelanotide sulla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti dannosi sulla fertilità e sulla riproduzione.

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

Afamelanotide altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, soprattutto entro 72 ore dall'inserimento. In seguito all'inserimento di questo medicinale, sono stati segnalati sonnolenza, affaticamento, capogiri e nausea. I pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari nel caso in cui manifestino questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza si basa sui dati combinati derivati da studi clinici condotti in 425 pazienti. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono nausea, manifestata da circa il 19% dei soggetti trattati con questo medicinale, cefalea (20%) e reazioni in sede d'impianto (21%, principalmente cambiamento di colore, dolore, ematoma, eritema). Nella maggior parte dei casi, queste reazioni avverse sono state segnalate con grado di severità lieve.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate durante le sperimentazioni cliniche condotte con SCENESSE sono elencate nella tabella seguente, in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla convenzione MedDRA sulla frequenza.

La frequenza è definita come: 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).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Infezione delle vie respiratorie superiori	Influenza Infezione gastrointestinale Gastroenterite Follicolite Candidosi Nasofaringite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Emangioma
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Ipercolesterolemia Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici			Depressione Umore depresso Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania Capogiri Letargia Sonnolenza	Sincope Sindrome delle gambe senza riposo Iperestesia Presincope Cefalea post-traumatica Sensazione di bruciore Sonno di cattiva qualità Disgeusia
Patologie dell'occhio			Edema palpebrale Iperemia oculare Occhio secco Presbiopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni Tachicardia
Patologie vascolari		Vampate di rossore Vampate di calore	Ematoma Ipertensione diastolica Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disfonia Congestione sinusale Rinite Congestione nasale
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Dolore addominale superiore Diarrea Vomito	Edema labiale Tumefazione delle labbra Malattia da reflusso gastroesofageo Gastrite Dispepsia Cheilite Distensione addominale Dolore gengivale Fastidio addominale Mal di denti

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
			Sintomo addominale Movimenti intestinali irregolari Flatulenza Cambiamento di colore delle gengive Ipoestesia orale Cambiamento di colore delle labbra Cambiamento di colore della lingua
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema Nevo melanocitico Disturbo della pigmentazione Alterazione del colore della cute Iperpigmentazione della cute Efelidi Prurito	Lichen planus Rash vescicolare Prurito generalizzato Rash Rash eritematoso Rash papulare Rash pruriginoso Irritazione cutanea Vitiligine Acne Eczema Pigmentazione del labbro Alterazione della pigmentazione post-infiammatoria Seborrea Esfoliazione della cute Ipopigmentazione cutanea Cambiamento di colore dei capelli Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale	Artralgia Mialgia Dolore alle estremità Spasmo muscolare Dolore muscoloscheletrico Rigidità muscoloscheletrica Rigidità articolare Dolore inguinale Sensazione di pesantezza
Patologie renali e urinarie			Cistite
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Menorragia Dismenorrea Dolorabilità mammaria Mestruazioni irregolari Secrezione vaginale Diminuzione della libido
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ipersensibilità in sede d'impianto Reazione in sede d'impianto Dolore in sede d'impianto	Edema periferico Edema mucosale Dolore Edema in sede d'impianto Piressia Brividi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
		Ematoma in sede d'impianto Eritema in sede d'impianto Irritazione in sede d'impianto Astenia Affaticamento Cambiamento di colore in sede d'impianto Sensazione di calore	Ematoma nel sito d'iniezione Irritazione nel sito d'iniezione Ipertrofia in sede d'impianto Prurito in sede d'impianto Espulsione del dispositivo Cambiamento di colore nella sede di applicazione Postumi Malattia simil-influenzale
Esami diagnostici		Aumento della creatinfosfochinasi ematica	Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi Anomalie dei test della funzione epatica Aumento delle transaminasi Diminuzione della saturazione della transferrina Aumento della colesterolemia Aumento della glicemia Diminuzione della sideremia Aumento della pressione arteriosa diastolica Presenza di sangue nelle urine Biopsia cutanea
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Complicazione di ferita Ferita aperta Caduta Nausea procedurale

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.](#)

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sui sintomi o sul trattamento del sovradosaggio con afamelanotide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Emollienti e protettivi, sostanze protettive contro le radiazioni UV per uso sistemico, codice ATC: D02BB02

Meccanismo d'azione

Afamelanotide è un tridecapeptide sintetico e analogo strutturale dell'ormone stimolante gli α -melanociti (α -MSH). Afamelanotide è un agonista del recettore della melanocortina e si lega prevalentemente al recettore della melanocortina-1 (MC1R). Il suo legame ha una durata maggiore rispetto a quello dell' α -MSH. Ciò deriva in parte dalla resistenza dell'afamelanotide alla degradazione immediata da parte degli enzimi sierici o proteolitici (emivita di circa 30 min). Subisce presumibilmente idrolisi entro un breve tempo; la farmacocinetica e la farmacodinamica dei suoi metaboliti non sono ancora chiare.

Si ritiene che afamelanotide simuli l'attività farmacologica della sostanza endogena, attivando la sintesi dell'eumelanina mediata dal recettore MC1R.

L'eumelanina contribuisce alla fotoprotezione attraverso diversi meccanismi, tra cui:

- forte assorbimento a banda larga della luce UV e visibile, dove l'eumelanina agisce da filtro
- attività antiossidante attraverso lo scavenging dei radicali liberi; e
- inattivazione dell'anione superossido e aumento della disponibilità di superossido dismutasi, per ridurre lo stress ossidativo.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di afamelanotide può quindi provocare un aumento della produzione di eumelanina nella cute del paziente affetto da EPP, indipendentemente dall'esposizione alla luce solare o alla luce UV artificiale. Ciò può essere accompagnato da uno scurimento della pigmentazione cutanea nelle aree con melanociti, che si attenua gradualmente a meno che non sia somministrato un ulteriore impianto.

Efficacia e sicurezza clinica

È stato dimostrato che i pazienti con EPP trattati con SCENESSE avevano una maggiore esposizione alla luce solare diretta (dalle 10.00 alle 18.00) durante il periodo di sperimentazione di 180 giorni, rispetto ai soggetti trattati con placebo ($p=0,044$; SCENESSE media aritmetica: 115,6 h, mediana 69,4 h; placebo media 60,6 h, mediana 40,8 h).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con SCENESSE in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la protoporfiria eritropoietica.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi per la determinazione della dose.

La farmacocinetica di afamelanotide non è stata ancora pienamente caratterizzata, vale a dire che la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione non sono chiari. Non sono disponibili informazioni di farmacocinetica su alcuno dei suoi metaboliti (attivi o inattivi). Dopo la somministrazione sottocutanea dell'impianto, la maggior parte del principio attivo viene rilasciata entro le prime 48 ore e oltre il 90% viene rilasciato entro il Giorno 5. I livelli plasmatici di afamelanotide vengono mantenuti nell'arco di alcuni giorni. Nella maggior parte degli studi clinici, i livelli plasmatici di afamelanotide erano al di sotto del limite di quantificazione entro il Giorno 10.

Non sono disponibili dati su possibili interazioni o effetti in popolazioni speciali, ad esempio in pazienti con compromissione della funzione epatica o renale.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

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, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, l'unico risultato di rilievo è stato un aumento della pigmentazione melanica nel cane, coerente con l'attività farmacologica del principio attivo. Questo effetto è stato osservato solo a livelli di esposizione circa 8 volte superiori rispetto all'esposizione umana. Infiammazione è stata osservata nella ghiandola di Harder nel ratto. Questo risultato non è ritenuto pertinente per la salute umana, dal momento che la ghiandola di Harder non è presente nell'uomo.

In uno studio sulla fertilità, non sono stati osservati effetti sulla funzione riproduttiva di maschi o femmine di ratto Sprague-Dawley dopo l'applicazione sottocutanea di afamelanotide. Uno studio condotto nei ratti Sprague-Dawley non ha evidenziato effetti avversi sullo sviluppo embriofetale a esposizioni pari a circa 135 volte l'esposizione umana (sulla base della C_{max}). Un secondo studio sullo sviluppo embriofetale in ratti Lister-Hooded non ha raggiunto un'esposizione sufficiente. Non si sono avuti effetti sullo sviluppo prenatale e postnatale dei ratti Sprague-Dawley a esposizioni pari a circa 135 volte l'esposizione umana (sulla base della C_{max}).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Poli (DL-lactide-co-glicolide)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro ambra tipo I, con tappo in gomma rivestito in PTFE.
Confezione da un flaconcino contenente un impianto.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per le istruzioni sulla corretta procedura di somministrazione e preparazione vedere paragrafo 4.2.

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

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
Londra
EC1M 7AD
Regno Unito

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

EU/1/14/969/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'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 dei 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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Regno Unito

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)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio);
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Programma educativo e di formazione per i medici

Prima del lancio di Scenesse in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto, con l'autorità nazionale competente. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare inoltre i dettagli del programma ad accesso controllato, per assicurare la distribuzione di Scenesse esclusivamente ai centri in cui i medici abbiano ricevuto il materiale educativo e un'adeguata formazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, in ogni Stato membro in cui Scenesse è in commercio, tutti gli operatori sanitari destinati a utilizzare il medicinale ricevano il materiale educativo seguente e un'adeguata formazione:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto
- materiale di formazione faccia a faccia
- video educativo
- scheda delle informazioni di registro

Il materiale di formazione faccia a faccia, incluso il video educativo, dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- dimostrazione della tecnica di applicazione corretta, evidenziando le misure necessarie per evitare il danneggiamento dell'impianto durante l'uso;
- importanza di mantenere condizioni asettiche;
- metodi per prevenire o minimizzare errori di applicazione e reazioni nella sede di applicazione

La scheda delle informazioni di registro dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- importanza di arruolare e inserire i pazienti nel registro UE;
- modalità di accesso e utilizzo del registro UE.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
<p>Studio retrospettivo di riesame delle cartelle cliniche</p> <p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre uno studio retrospettivo confrontando i dati di sicurezza a lungo termine e gli endpoint di esito nei pazienti trattati e non trattati con Scenesse, o che hanno sospeso l'uso di Scenesse.</p> <p>Il secondo obiettivo primario dello studio deve essere la valutazione della conformità alle raccomandazioni di minimizzazione del rischio e del programma ad accesso controllato per i pazienti trattati con Scenesse.</p>	<p>La bozza di protocollo dovrà essere presentata 2 mesi dopo la notifica della decisione della Commissione europea</p> <p>Rapporti intermedi: presentazione annuale.</p> <p>Rapporto finale: 6 anni dopo l'approvazione.</p>

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Registro di malattia Prima del lancio negli Stati membri, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà istituire un registro di malattia per raccogliere i dati di sicurezza a lungo termine e gli endpoint di esito nei pazienti con EPP. Il registro deve raccogliere i dati sia dai pazienti sia dai medici.	La bozza di protocollo dovrà essere presentata 2 mesi dopo la notifica della decisione della Commissione europea Rapporti intermedi: presentazione annuale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SCENESSE 16 mg impianto
afamelanotide

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

Ogni impianto contiene 16 mg di afamelanotide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Poli (DL-lactide-co-glicolide).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 impianto

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Usa sottocutaneo

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.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

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

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

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
Londra
EC1M 7AD
Regno Unito

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

EU/1/14/969/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

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

FLACONCINO

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

SCENESSE 16 mg impianto
afamelanotide
Usso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 impianto

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

SCENESSE 16 mg impianto afamelanotide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è SCENESSE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare SCENESSE
3. Come viene usato SCENESSE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato SCENESSE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è SCENESSE e a cosa serve

SCENESSE è un medicinale che contiene il principio attivo afamelanotide. Afamelanotide è una forma sintetica di un ormone presente nell'organismo, chiamato ormone stimolante gli alfa-melanociti (α -MSH). Afamelanotide agisce in modo simile all'ormone naturale, stimolando le cellule della pelle a produrre eumelanina, un tipo di pigmento della melanina marrone-nero presente nell'organismo.

Afamelanotide è usato per aumentare la tolleranza alla luce solare negli adulti con diagnosi confermata di protoporfiria eritropoietica (EPP). L'EPP è una malattia in cui i pazienti hanno una maggiore sensibilità alla luce solare, che può causare effetti tossici, come dolore e bruciore. Aumentando la quantità di eumelanina, SCENESSE può aiutare a ritardare l'insorgenza del dolore dovuto alla fotosensibilità (sensibilità alla luce solare) della pelle.

2. Cosa deve sapere prima di usare SCENESSE

Non usi SCENESSE

- se è allergico ad afamelanotide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha una malattia grave del fegato
- se ha problemi al fegato
- se ha problemi ai reni.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare SCENESSE se ha o ha avuto in passato:

- problemi al cuore (incluso battito cardiaco irregolare) o gravi problemi respiratori (come asma o bronchite)
- diabete

- malattia di Cushing (un disturbo ormonale in cui l'organismo produce una quantità eccessiva dell'ormone cortisolo)
- malattia di Addison (un disturbo del surrene che causa una mancanza di alcuni ormoni)
- sindrome di Peutz-Jeghers (un disturbo che causa blocco intestinale e in cui sulle mani, sulla pianta dei piedi e sulla superficie delle labbra possono comparire lentiggini marroni)
- epilessia (o le è stato detto che è a rischio di convulsioni)
- anemia (basso numero di globuli rossi nel sangue)
- melanoma (un tipo di cancro della pelle aggressivo), incluso melanoma *in situ*, ad es. lentigo maligna; o se ha determinate malattie ereditarie che aumentano il rischio di sviluppare un melanoma
- tumore della pelle del tipo carcinoma basocellulare o carcinoma squamocellulare (incluso carcinoma *in situ*, ad es. malattia di Bowen), carcinoma a cellule di Merkel o altri problemi maligni o pre-maligni della pelle.

Si rivolga al medico prima di usare SCENESSE se ha più di 70 anni di età.

Se ha avuto in passato una di queste malattie, potrebbe essere necessario per il medico tenerla sotto più stretta osservazione durante il trattamento.

Protezione solare

Non modifichi le misure di protezione solare che adotta di norma per gestire la protoporfiria eritropoietica e secondo il suo fototipo di pelle (sensibilità agli UV). Tenga presente che un'aumentata esposizione alla luce UV contribuisce allo sviluppo di tumori della pelle.

Monitoraggio della cute

Poiché questo medicinale aumenta l'eumelanina, nella maggior parte dei pazienti trattati la pelle si scurisce. Si tratta di una risposta prevista a questo medicinale e lo scurimento si attenua lentamente, a meno che non sia usato un altro impianto.

Il medico dovrà controllare la pelle (intero corpo) periodicamente per rilevare alterazioni dei nei (ad es. scurimento) o altre anomalie della pelle. Si raccomanda di eseguire i controlli ogni 6 mesi.

Informi il medico se nota nuove anomalie o la modifica di anomalie esistenti sulla pelle. Fissi tempestivamente un appuntamento con lo specialista delle porfirie se le lesioni pigmentate, come i nei, crescono o se compaiono altre lesioni che si espandono, non guariscono, sono essudative, simili a placche, simili a verruche o ulcerate. Potrebbe essere necessario consultare un dermatologo.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e meno di 18 anni, perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e SCENESSE

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale,

Informi il medico se sta assumendo medicinali anticoagulanti, usati per prevenire la formazione di coaguli di sangue. Questi possono comprendere warfarin, acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre o per prevenire la coagulazione del sangue) e un gruppo di medicinali chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), usati per il trattamento di disturbi comuni, quali artrite, mal di testa, febbre leggera, reumatismi e mal di gola. Ciò perché i pazienti che assumono questi medicinali possono manifestare un aumento della comparsa di lividi o sanguinamento nella sede dell'impianto.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno non deve ricevere SCENESSE perché non sono noti gli effetti sul nascituro o sul lattante.

Le donne in età fertile devono usare una contraccezione adeguata, come contraccettivi orali, diaframma più spermicida, dispositivo intrauterino (noto anche come spirale) durante il trattamento e per tre mesi dopo l'ultimo impianto di SCENESSE.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Esiste il rischio di avvertire sonnolenza o stanchezza quando si usa questo medicinale, soprattutto entro 72 ore dall'inserimento. Se avverte questi sintomi, non guidi veicoli e non usi strumenti o macchinari. Se soffre di sonnolenza continua, consulti il medico.

3. Come usare SCENESSE

L'impianto sarà inserito da un medico che ha ricevuto un'adeguata formazione sulla procedura di inserimento. Il medico deciderà con lei il momento più idoneo e la sede per l'inserimento dell'impianto.

Un impianto viene inserito ogni 2 mesi durante i mesi primaverili ed estivi. Si raccomandano tre impianti l'anno, a seconda della durata dell'effetto richiesta. Tuttavia, non si deve superare il numero di 4 impianti all'anno.

L'impianto viene inserito tramite iniezione sotto la pelle, usando un catetere e un ago (uso sottocutaneo). Prima di inserire questo medicinale, il medico può decidere di applicare un anestetico locale per addormentare l'area in cui sarà inserito l'impianto. L'impianto viene inserito direttamente sotto le pieghe della pelle sulla vita o sull'addome, in una zona nota come cresta iliaca.

Al termine della procedura di inserimento, potrebbe essere in grado di sentire l'impianto sotto la pelle. Nel corso del tempo l'impianto sarà assorbito dall'organismo; ciò accade entro 50-60 giorni dopo l'impianto.

Se avverte fastidio o in caso di dubbi, consulti il medico. Se necessario, l'impianto può essere rimosso con una semplice procedura chirurgica.

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.

Gli effetti indesiderati seguenti sono considerati:

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

Nausea (sensazione di malessere), mal di testa; reazioni nella sede d'impianto, inclusi dolore, arrossamento, prurito, lividi e cambiamento di colore della pelle sovrastante.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Alterazioni generali della pelle, incluse lentiggini e scurimento della pelle; emicrania (mal di testa intenso); mal di schiena; dolore addominale (pancia), diarrea e vomito, diminuzione dell'appetito;

affaticamento (stanchezza), capogiri, sonnolenza e debolezza; vampate di calore; infezione delle vie respiratorie superiori (raffreddore).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infezione del follicolo pilifero, infezione da funghi, infezione del tratto urinario.
- Brividi, febbre, influenza, malattia simil-influenzale, naso chiuso, seni nasali chiusi, naso e gola infiammati, infiammazione del naso.
- Depressione, incapacità di dormire, sonno di cattiva qualità, svenimento, sensazione di svenimento, caduta, postumi, debolezza, impossibilità di rilassare le gambe, aumento della sensibilità al tatto, mal di testa in seguito a trauma, sensazione di bruciore, anomalie del gusto.
- Gonfiore delle palpebre, occhi arrossati, occhio secco, difficoltà a mettere a fuoco oggetti vicini, ronzio alle orecchie.
- Palpitazioni, frequenza cardiaca accelerata, lividi, pressione sanguigna alta, difficoltà a emettere alcuni suoni
- Infiammazione delle labbra, gonfiore delle labbra, colorazione delle labbra, dolore alle gengive, mal di denti, cambiamento di colore delle gengive, riduzione del senso del tatto nella bocca, cambiamento di colore delle labbra e della lingua.
- Aumento della fame, nausea dopo l'inserimento dell'impianto, indigestione, infezione allo stomaco e all'intestino, stomaco e intestino infiammati, bruciore di stomaco, stomaco infiammato, movimenti intestinali irregolari, gas intestinali, pancia gonfia, mal di pancia.
- Irregolarità della pelle, eruzione cutanea con piccole vesciche, prurito, eruzione cutanea, eruzione cutanea rossa, rigonfiamento di colore rosso sulla pelle, eruzione cutanea con piccole protuberanze, eruzione cutanea con prurito, irritazione della pelle, chiazze più chiare sulla pelle, acne, eczema, secrezioni sulla pelle, esfoliazione della pelle, pelle con perdita di colore, cambiamento di colore dei capelli, sudorazione eccessiva.
- Dolore alle articolazioni, dolore muscolare, dolore alle braccia e alle gambe, contrazione muscolare improvvisa, dolore ai muscoli e alle ossa, rigidità dei muscoli e delle ossa, rigidità delle articolazioni, dolore all'inguine, sensazione di pesantezza, gonfiore agli arti inferiori.
- Mestruazioni abbondanti e prolungate, mestruazioni anomale, indolenzimento del seno, mestruazioni irregolari, secrezioni vaginali, diminuzione dell'impulso sessuale.
- Dolore, gonfiore intorno alla sede d'impianto, bruciore nella sede d'iniezione, irritazione nella sede d'iniezione, ingrossamento nella sede d'impianto, prurito nella sede d'impianto, fuoriuscita dell'impianto, cambiamento di colore della pelle nella sede d'impianto.
- Diminuzione del numero di globuli bianchi, anomalie nei test della funzione del fegato, riduzione del legame del ferro, aumento del colesterolo, aumento del livello di zuccheri, riduzione del livello di ferro nel sangue, aumento della pressione sanguigna, sangue nelle urine.
- Complicazioni della ferita, ferita aperta.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come viene conservato SCENESSE

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

Questo medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sull'imballaggio esterno. Il medico controllerà la data di scadenza prima di utilizzare l'impianto.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

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 SCENESSE

Il principio attivo è afamelanotide. Un impianto contiene 16 mg di afamelanotide. L'altro componente è poli (DL-lactide-co-glicolide).

Descrizione dell'aspetto di SCENESSE e contenuto della confezione

L'impianto è un bastoncino solido, di colore da bianco a biancastro, di circa 1,7 cm di lunghezza e 1,5 mm di diametro, contenuto in un flaconcino di vetro ambra sigillato con tappo di gomma rivestito in PTFE.

Confezione da un flaconcino contenente un impianto.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
Londra EC1M 7AD
Regno Unito
Tel: +44 (0)20 7566 4000
Fax: +44 (0)20 7566 4010

Produttore

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Regno Unito

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Modo di somministrazione

SCENESSE viene inserito per via sottocutanea in condizioni asettiche, come descritto di seguito. L'inserimento deve essere eseguito da un medico esperto e accreditato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'inserimento dell'impianto.

Istruzioni per l'uso

- Estrarre l'impianto confezionato dal frigorifero e lasciare riscaldare il medicinale a temperatura ambiente.
- Fare sedere il paziente in una posizione comoda o farlo sdraiare con la parte superiore del corpo leggermente sollevata.
- Disinfettare la cute al di sopra della cresta iliaca.
- Anestetizzare la zona d'inserimento, se ritenuto necessario e dopo aver consultato il paziente.
- Selezionare un catetere calibro 14 (diametro interno 1,6 mm) con ago.
- Segnare da 1,5 a 2 cm sull'asta del catetere utilizzando inchiostro chirurgico.
- Tenere il catetere alla base utilizzando una tecnica sterile, afferrare e tenere con due dita la pelle all'altezza o al di sopra della cresta iliaca del paziente.
- Con lo smusso dell'ago rivolto verso l'alto, inserire il catetere lateralmente per 1,5-2 cm nello strato sottocutaneo, a un angolo di 30-45 gradi rispetto alla superficie cutanea, in un unico movimento fluido continuo.
- Una volta posizionato il catetere, rimuovere in condizioni asettiche l'impianto dal flaconcino.
- Rimuovere l'ago dall'interno del catetere utilizzando una tecnica sterile.
- Trasferire l'impianto all'estremità del catetere.
- Utilizzando un dispositivo idoneo (come un mandrino) spingere delicatamente l'impianto per l'intera lunghezza del lume del catetere.
- Applicare una certa pressione con il dito sull'area di inserimento durante la rimozione del mandrino e del catetere.
- Confermare l'inserimento dell'impianto palpando pelle e sottocute all'altezza o al di sopra della cresta iliaca fino a quando l'impianto non è localizzato. Verificare sempre la presenza dell'impianto; in caso di dubbio, controllare se l'impianto è rimasto nel catetere. Se l'impianto non è stato inserito durante le fasi della procedura sopra descritte, eliminare l'impianto e inserirne uno nuovo. Non inserire un nuovo impianto a meno che non sia stato inequivocabilmente confermato il mancato inserimento del primo.
- Applicare una piccola medicazione compressiva sul sito d'iniezione.
- Tenere sotto osservazione il paziente per 30 minuti per verificare che non sviluppi una reazione allergica o di ipersensibilità (di tipo immediato).

L'impianto può essere rimosso chirurgicamente in caso di necessità.

Allegato IV

Conclusioni relative al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali presentate dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto rischio-beneficio sia favorevole per raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).