

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver a secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

SCENESSE 16 mg implante

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O implante contém 16 mg de afamelanotido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Implante.

Bastonete sólido branco a esbranquiçado com cerca de 1,7 cm de comprimento e 1,5 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O SCENESSE está indicado na prevenção da fototoxicidade em doentes adultos com protoporfíria eritropoiética (PPE).

4.2 Posologia e modo de administração

O SCENESSE só deve ser prescrito por médicos especialistas em centros de porfíria reconhecidos, e a administração deve ser realizada por um médico formado e credenciado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para administrar o implante.

Posologia

É aplicado um implante a cada 2 meses, antes e durante o aumento previsto de exposição à luz solar, por exemplo da primavera ao início do outono. Recomendam-se três implantes por ano, dependendo da duração da proteção necessária. O número máximo recomendado de implantes é de quatro por ano. A duração total do tratamento fica ao critério do médico especialista (ver secção 4.4).

Populações especiais

No caso dos doentes idosos e nos doentes com compromisso renal ou hepático, ver secções 4.3 e 4.4:

População pediátrica

A segurança e eficácia do afamelanotido em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.4).

Modo de administração

Via subcutânea.

Instruções de utilização

- Retire o implante embalado do frigorífico e deixe o medicamento aquecer até à temperatura ambiente.
- Peça para o doente se sentar numa posição confortável ou para se deitar de costas, com a parte superior do corpo ligeiramente levantada.
- Desinfete a pele acima da crista suprailíaca.
- Anestesia a área de inserção se tal for considerado necessário e em consulta com o doente.
- Selecione um cateter de calibre 14 (1,6 mm de diâmetro interno) com agulha.
- Marque 1,5 a 2 cm na haste do cateter com a ajuda de tinta cirúrgica.
- Segure no cateter pela base utilizando uma técnica estéril e, com dois dedos, aperte e segure na prega cutânea no sentido cranial ou sobre a pele que cobre a crista suprailíaca do doente.
- Com o bisel da agulha virado para cima, insira lateralmente o cateter 1,5 a 2 cm na camada subcutânea, a um ângulo de 30 a 45 graus em relação à superfície da pele, num movimento fluido contínuo.
- Com o cateter no lugar, retire o implante do frasco para injetáveis de forma assética.
- Retire a agulha do interior do cateter utilizando uma técnica estéril.
- Transfira o implante para a saída do cateter.
- Com a ajuda de um dispositivo adequado (como um estilete), empurre o implante para baixo, com cuidado, ao longo de todo o comprimento do lúmen do cateter.
- Exerça um pouco de pressão na área de inserção com o dedo, enquanto retira o estilete e o cateter.
- Confirme a inserção do implante por palpação da pele com tecido subcutâneo no sentido cranial ou sobre a crista suprailíaca, até localizar o implante. Verifique sempre a presença do implante e, em caso de dúvida da sua presença, verifique se o implante permaneceu no cateter. Caso o implante não tenha sido administrado durante os passos do procedimento acima descritos, elimine o implante e administre um novo. Só deve administrar um novo implante se for inequivocamente confirmado que o primeiro não foi inserido.
- Aplique um pequeno penso no local da injeção exercendo uma ligeira pressão.
- Observe o doente durante 30 minutos para garantir que se aperceberá se o doente desenvolver uma reação alérgica ou de hipersensibilidade (de tipo imediato).

Se necessário, o implante pode ser retirado cirurgicamente.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Presença de doença hepática grave
- Compromisso hepático (ver secção 5.2)
- Compromisso renal (ver secção 5.2)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uso a longo prazo

Os dados de segurança a longo prazo para o afamelanotido são limitados.

A segurança deste medicamento não foi avaliada em ensaios clínicos de duração superior a dois anos (ver secção 4.2).

Distúrbios concomitantes não estudados

Não foram avaliados distúrbios clinicamente significativos dos sistemas gastrointestinal, cardiovascular, respiratório, endócrino (incluindo diabetes, doença de Cushing, doença de Addison e síndrome de Peutz-Jeghers), neurológico (incluindo convulsões) e hematológico (sobretudo anemia). O tratamento de doentes com alguma dessas doenças com este medicamento deve ser objeto de ponderação cuidadosa. Se tratados, esses doentes devem ser monitorizados após a administração de cada implante, incluindo sinais vitais, hematologia de rotina e bioquímica.

Proteção solar

Recomenda-se que as medidas de proteção solar adotadas numa base de rotina por cada doente para controlar a sua fotossensibilidade relacionada com a PPE e de acordo com o tipo de pele (escala Fitzpatrick) sejam mantidas durante o tratamento com este medicamento.

Monitorização da pele

O afamelanotido pode induzir o escurecimento das lesões pigmentares preexistentes, devido ao seu efeito farmacológico. Recomenda-se a realização de um exame regular da pele do corpo inteiro (a cada 6 meses), para monitorizar todas as lesões pigmentares e outras anomalias cutâneas.

Se as alterações cutâneas observadas forem consistentes com cancro da pele ou os seus precursores, ou se forem consideradas ambíguas pelo especialista em porfíria, deve ser marcada uma consulta com um especialista em dermatologia.

Os dois exames totais da pele do corpo inteiro realizados numa base anual destinam-se a:

- a) detetar precocemente quaisquer cancros da pele e os seus precursores induzidos pela exposição a radiação UV, na medida em que se possa prever que os doentes com PPE aumentem significativamente a sua exposição à luz solar e luz UV durante o tratamento com o SCENESSE. Os doentes de pele clara que sofrem de PPE podem ser mais propensos a procurar tratamento e apresentam uma maior probabilidade de desenvolvimento de alterações cutâneas associadas à luz UV, incluindo cancro;
- b) detetar e monitorizar as mudanças em lesões pigmentares, permitindo, deste modo, a deteção precoce do melanoma.

Justifica-se um cuidado especial em doentes com

- historial individual ou familiar de melanoma (inclusivamente de melanoma *in situ* como, por exemplo, lentigo maligno) ou suscetibilidade suspeita ou confirmada ao melanoma cutâneo (CMM1, MIM #155600, sinónimos: síndrome de melanoma maligno familiar com múltiplos sinais atípicos, FAMMM; síndrome dos nevos displásicos, DNS; síndrome do sinal B-K; CMM2 MIM #155601)

e/ou

- historial individual de carcinoma de células basais ou carcinoma de células escamosas (até de carcinoma *in situ* como, por exemplo, doença de Bowen), carcinoma de células de Merkel ou outras lesões da pele malignas ou pré-malignas.

Idosos

Na medida em que são limitados os dados disponíveis no tratamento dos idosos, o SCENESSE não deve ser utilizado em doentes com idade superior a 70 anos. Se tratados, esses doentes devem ser monitorizados após a administração de todos os implantes, incluindo sinais vitais, hematologia de rotina e bioquímica.

População pediátrica

O uso do SCENESSE não é recomendado na população pediátrica, devido à falta de dados e ao tamanho do implante, o qual não é adequado para crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação específicos com este medicamento. Os dados farmacocinéticos para o afamelanotido ou qualquer um dos seus metabolitos são muito limitados. Na

qualidade de um oligopéptido com uma semivida curta, prevê-se que o afamelanotido seja rapidamente hidrolisado em fragmentos peptídicos mais curtos e nos respetivos aminoácidos individuais. No entanto, devido à falta de dados, aconselha-se precaução.

Os doentes que tomam substâncias que reduzem a coagulação, como os antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina), o ácido acetilsalicílico e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), podem registar um aumento de hematomas (nódoas negras) ou hemorragias no local do implante.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com o SCENESSE e por um período de três meses após o fim deste.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de afamelanotido em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

SCENESSE não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o afamelanotido ou qualquer um dos seus metabolitos são excretados no leite materno. Não existem disponíveis dados clínicos sobre o uso do afamelanotido em mulheres a amamentar. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para recém-nascidos/lactentes. O SCENESSE deve ser evitado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos do afamelanotido na fertilidade. Os estudos em animais não mostraram qualquer efeito prejudicial na fertilidade e reprodução.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O afamelanotido tem influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, sobretudo nas primeiras 72 horas desde a administração. Após a administração deste medicamento, têm sido notificadas sonolência, fadiga, tonturas e náuseas. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas no caso de serem afetados por estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança baseia-se nos dados agrupados de estudos clínicos com 425 doentes. As reações adversas notificadas com mais frequência são náuseas, que afetaram cerca de 19 % dos participantes que receberam tratamento com este medicamento, dor de cabeça (20 %) e reações no local do implante (21 %; essencialmente descoloração, dor, hematoma (nódoa negra) e eritema). Na maior parte dos casos, estas reações adversas são notificadas como ligeiras em termos de gravidade.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos realizados com o SCENESSE são listadas na tabela abaixo por classes de sistemas de órgãos e por convenção sobre frequência segundo a base de dados MedDRA.

As frequências das reações são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes |
|---|-------------------------|--|---|
| Infeções e infestações | | Infeção do trato respiratório superior | Gripe Infeção gastrointestinal Gastroenterite Foliculite Candidíase Nasofaringite |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | | | Hemangioma |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | Leucopenia |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Redução do apetite | Hipercolesterolemia Aumento do apetite |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | Depressão Humor deprimido Insónias |
| Doenças do sistema nervoso | Dor de cabeça | Enxaqueca Tonturas Letargia Sonolência | Síncope Síndrome das pernas inquietas Hiperestesia Pré-síncope Dor de cabeça pós-traumática Sensação de ardor Sono de má qualidade Disgeusia |
| Afeções oculares | | | Edema da pálpebra Hiperemia ocular Secura ocular Presbiopia |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | | Zumbidos |
| Cardiopatias | | | Palpitações Taquicardia |
| Vasculopatias | | Rubor Afrontamentos | Hematoma (nódoa negra) Hipertensão diastólica Hipertensão |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | Disfonia Congestão sinusal Rinite Congestão nasal |
| Doenças gastrointestinais | Náuseas | Dor abdominal Dor abdominal superior Diarreia Vómitos | Edema dos lábios Inchaço dos lábios Doença de refluxo gastroesofágico Gastrite Dispepsia Queilite |

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes |
|--|-------------------------|---|---|
| | | | Distensão abdominal Dor nas gengivas Desconforto abdominal Dor de dentes Sintoma abdominal Irregularidades na evacuação intestinal Flatulência Descoloração das gengivas Hipoestesia oral Descoloração dos lábios Descoloração da língua |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Eritema Nevo melanocítico Distúrbio da pigmentação Descoloração da pele Hiperpigmentação da pele Efélides Prurido | Líquen plano Exantema vesicular Prurido generalizado Exantema Exantema eritematoso Exantema papular Exantema prurítico Irritação cutânea Vitiligo Acne Eczema Pigmentação labial Alteração pós-inflamatória da pigmentação Seborreia Esfoliação da pele Hipopigmentação da pele Alterações da cor do cabelo Hiperhidrose |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | Dorsalgia | Artralgia Mialgia Dor nas extremidades Espasmos musculares Dor musculoesquelética Rigidez musculoesquelética Rigidez articular Dor nas virilhas Sensação de peso |
| Doenças renais e urinárias | | | Cistite |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | | | Menorragia Dismenorreia Sensibilidade mamária Irregularidades menstruais Corrimento vaginal Diminuição da libido |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | Hipersensibilidade no local do implante Reação no local do implante Dor no local do implante Hematoma (nódoa | Edema periférico Edema da mucosa Dor Edema no local do implante Pirexia Arrepios Hematoma (nódoa negra) no |

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes |
|---|-------------------------|--|--|
| | | negra) no local do implante Eritema no local do implante Irritação no local do implante Astenia Fadiga Descoloração no local do implante Sensação de calor | local da injeção Irritação no local da injeção Hipertrofia no local do implante Prurido no local do implante Expulsão do dispositivo Descoloração no local da aplicação Ressaca Doença do tipo gripal |
| Exames complementares de diagnóstico | | Aumento dos níveis de creatina fosfoquinase no sangue | Aumento dos níveis de alanina aminotransferase Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Teste da função hepática anormal Aumento dos níveis de transaminases Diminuição da saturação da transferrina Aumento dos níveis de colesterol no sangue Aumento dos níveis de glicose no sangue Diminuição dos níveis de ferro no sangue Aumento da tensão diastólica Presença de sangue na urina Pele submetida a biopsia |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | | Complicações da ferida Ferida aberta Queda Náuseas associadas ao procedimento |

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativos a sintomas ou tratamento de sobredosagem com afamelanotido.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Emolientes e protetores, protetores contra radiação UV para uso sistêmico; Código ATC: D02BB02

Mecanismo de ação

O afamelanotido é um tridecapéptido sintético e um análogo estrutural da hormona estimulante de melanócitos tipo alfa (α -MSH). O afamelanotido é um agonista do recetor da melanocortina e liga-se predominantemente ao recetor da melanocortina-1 (MC1R). A sua ligação dura mais tempo do que a da α -MSH. Isto decorre, em parte, da resistência do afamelanotido à degradação imediata por soro ou enzimas proteolíticas (semivida de aproximadamente 30 minutos). Presumivelmente, sofre um processo de hidrólise num curto espaço de tempo; ainda não são compreendidas a farmacocinética e a farmacodinâmica dos seus metabolitos.

Acredita-se que o afamelanotido imita a atividade farmacológica do composto endógeno através da ativação da síntese de eumelanina mediada pelo recetor MC1R.

A eumelanina contribui para a fotoproteção através de diferentes mecanismos, incluindo:

- forte absorção de banda larga de luz UV e visível, em que a eumelanina atua como um filtro,
- atividade antioxidante por meio da eliminação dos radicais livres, e inativação do anião superóxido e aumento da disponibilidade do superóxido dismutase para reduzir o stress oxidativo.

Efeitos farmacodinâmicos

Por conseguinte, a administração de afamelanotido pode resultar num aumento da produção de eumelanina na pele do doente com PPE, independentemente da exposição à luz solar ou a luz UV artificial. Isto pode ser acompanhado por um escurecimento da pigmentação da pele em áreas com melanócitos, que se desvanece gradualmente, a menos que se administre um outro implante.

Eficácia e segurança clínicas

Tem sido demonstrado que os doentes com PPE que receberam o SCENESSE tiveram uma maior exposição à luz solar direta (das 10:00 às 18:00 horas) durante um período experimental de 180 dias, em comparação com aqueles que receberam placebo ($p=0,044$; média aritmética do SCENESSE: 115,6 h, mediana de 69,4h; placebo: média de 60,6h, mediana de 40,8h).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com SCENESSE em um ou mais subgrupos da população pediátrica, na protoporfiria eritropoiética.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos de determinação da dose.

A farmacocinética do afamelanotido não foi ainda totalmente caracterizada, isto é, a distribuição, o metabolismo ou a excreção não são claras. Não existem disponíveis informações farmacocinéticas sobre qualquer um dos seus metabolitos (ativos ou inativos). Após a administração subcutânea do implante, a maior parte da substância ativa é libertada nas primeiras 48 horas, com mais de 90 % libertada até ao Dia 5. Os níveis plasmáticos do afamelanotido são mantidos ao longo de vários dias. Na maioria dos estudos clínicos, os níveis plasmáticos do afamelanotido eram inferiores ao limite de quantificação no Dia 10.

Não existem disponíveis dados sobre possíveis interações ou efeitos em populações especiais como, por exemplo, em doentes com compromisso hepático ou renal.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, o único achado relevante foi um aumento da pigmentação por melanina no cão, o qual é consistente com a atividade farmacológica da substância ativa. Este efeito foi observado apenas em níveis de exposição cerca de 8 vezes mais elevados do que a exposição humana. Observou-se inflamação da glândula de Harder no rato. Este achado não é considerado relevante para a segurança humana porque a glândula de Harder não está presente no ser humano.

Num estudo de fertilidade, não foram observados efeitos na função reprodutiva de ratos Sprague-Dawley do sexo masculino ou do sexo feminino após a aplicação subcutânea do afamelanotido. Um estudo realizado em ratos Sprague-Dawley não demonstrou efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal com exposições aproximadamente 135 vezes a exposição humana (com base na C_{max}). Um segundo estudo sobre o desenvolvimento embriofetal em ratos Lister-Hooded não alcançou uma exposição suficiente. O desenvolvimento pré e pós-natal de ratos Sprague-Dawley não foi afetado com exposições cerca de 135 vezes a exposição humana (com base na C_{max}).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poli (D,L-láctido-co-glicólido)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I cor de âmbar selado com uma rolha de borracha revestida a PTFE.

Embalagem de um frasco para injetáveis contendo um implante.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para instruções acerca da administração e preparação corretas, ver secção 4.2.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
London
EC1M 7AD
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/969/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

Programa de educação e formação para médicos

Antes do lançamento do Scenesse em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e o formato do pacote educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos, com a Autoridade Nacional Competente. O titular da AIM deve também acordar os detalhes do programa de acesso controlado, para garantir a distribuição do Scenesse apenas aos centros onde os médicos receberam os materiais educacionais e a respetiva formação.

O titular da AIM assegurará que, em cada Estado-Membro onde o Scenesse é comercializado, todos os profissionais de saúde que se prevê que venham a utilizar o medicamento recebem o seguinte pacote educacional e formação:

- Resumo das Características do Medicamento,
- Material de formação presencial,
- Vídeo informativo,
- Ficha de informações do Registo.

O material de formação presencial, incluindo o vídeo informativo, conterá as seguintes mensagens-chave:

- Demonstração da técnica de aplicação correta, destacando as medidas necessárias para assegurar que o implante não é danificado durante o uso.
- A importância de manter condições assépticas.
- Métodos para evitar ou minimizar erros de aplicação e reações no local de aplicação.

A ficha de informações do Registo deve conter as seguintes mensagens-chave:

- A importância de recrutar e introduzir doentes no Registo da UE,
- Como aceder e utilizar o Registo da UE.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|---|--|
| Estudo retrospectivo de revisão de dados O titular da AIM deve realizar um estudo retrospectivo que compare os dados de segurança a longo prazo e os parâmetros de avaliação final dos resultados em doentes a receberem e a não receberem o Scenesse, ou que descontinuaram o uso do Scenesse. O segundo objetivo primário do estudo deve ser a avaliação do cumprimento das recomendações de minimização do risco e do programa de acesso controlado para os doentes a receberem o Scenesse. | Protocolo provisório a ser apresentado dois meses após a notificação da decisão da Comissão Europeia Relatórios intercalares: submissão anual. Relatório final: 6 anos após a aprovação. |

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|---|---|
| <p>Registo da doença Antes do lançamento nos Estados-Membros, o Titular da AIM deve estabelecer um registo da doença para reunir dados de segurança a longo prazo e parâmetros de avaliação final dos resultados em doentes com PPE. O registo deve recolher dados dos doentes e dos médicos.</p> | <p>Protocolo provisório a ser apresentado dois meses após a notificação da decisão da Comissão Europeia Relatórios intercalares: submissão anual.</p> |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

SCENESSE 16 mg implante
afamelanotido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada implante contém 16 mg de afamelanotido.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Poli (D,L-láctido-co-glicólido).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 implante

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
London
EC1M 7AD
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/969/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

SCENESSE 16 mg implante
afamelanotido
Via subcutânea.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 implante

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

SCENESSE 16 mg implante afamelanotido

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é SCENESSE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber SCENESSE
3. Como SCENESSE é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar SCENESSE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SCENESSE e para que é utilizado

SCENESSE é um medicamento que contém a substância ativa afamelanotido. O afamelanotido é uma forma sintética de uma hormona do organismo chamada hormona estimulante dos melanócitos tipo alfa (α -MSH). O modo de funcionamento do afamelanotido é semelhante ao da hormona natural, fazendo com que as células da pele produzam eumelanina, um tipo do pigmento da melanina castanho-preto presente no organismo.

O afamelanotido é utilizado para aumentar a tolerância à luz solar em adultos com diagnóstico confirmado de protoporfíria eritropoiética (PPE). A PPE é uma doença na qual os doentes apresentam um aumento da sensibilidade à luz solar, o que pode causar efeitos tóxicos, tais como dor e ardor. Ao aumentar a quantidade de eumelanina, SCENESSE pode ajudar a retardar o aparecimento da dor devido a fotossensibilidade da pele (sensível à luz solar).

2. O que precisa de saber antes de utilizar SCENESSE

Não utilize SCENESSE

- se tem alergia ao afamelanotido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se sofre de uma doença grave do fígado,
- se tem problemas hepáticos (do fígado),
- se tem problemas renais (dos rins).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar SCENESSE se tem ou se alguma vez teve:

- problemas do coração (incluindo batimento cardíaco irregular) ou problemas respiratórios graves (como asma ou bronquite),
- diabetes,

- doença de Cushing (uma afeção hormonal na qual o organismo produz demasiado cortisol, uma hormona),
- doença de Addison (um distúrbio das glândulas suprarrenais que provoca a falta de algumas hormonas),
- síndrome de Peutz-Jeghers (um distúrbio que causa o bloqueio do intestino e em que as mãos, solas dos pés e superfície dos lábios podem apresentar sardas castanhas),
- epilepsia (ou que tenha sido informado de que está em risco de ter convulsões),
- anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos no sangue),
- melanoma (um tipo agressivo de cancro da pele), incluindo melanoma *in situ*, por exemplo, lentigo maligno; ou se sofre de determinadas doenças hereditárias que aumentam o risco de desenvolvimento de um melanoma,
- cancro da pele dos tipos carcinoma de células basais ou carcinoma de células escamosas (até de carcinoma *in situ* como, por exemplo, doença de Bowen), carcinoma de células de Merkel ou outros problemas da pele malignos ou pré-malignos.

Fale com o seu médico antes de utilizar SCENESSE se tiver idade superior a 70 anos.

Se já alguma vez teve qualquer uma destas doenças, o seu médico poderá ter de acompanhá-lo mais de perto durante o seu tratamento.

Proteção solar

Não altere as medidas de proteção solar que segue habitualmente no tratamento da PPE e de acordo com o fototipo da sua pele (sensibilidade aos raios UV). Lembre-se de que o aumento da exposição à luz UV contribuirá para o desenvolvimento do cancro da pele.

Monitorização da pele

Na medida em que este medicamento aumenta a eumelanina, a pele da maioria dos doentes tratados escurece. Esta é uma resposta esperada a este medicamento, e o escurecimento desaparecerá lentamente, a menos que se utilize um outro implante.

O seu médico terá que observar regularmente a sua pele (corpo inteiro) para monitorizar as mudanças nos sinais (por exemplo, escurecimento) ou outras anomalias cutâneas. Recomenda-se que esta monitorização seja realizada a cada 6 meses.

Informe o seu médico acerca de anomalias cutâneas novas ou alterações nas já existentes. Consulte de imediato o seu especialista em porfíria se as lesões pigmentadas, como os sinais, crescerem ou se surgirem outras lesões de tamanho crescente, que não cicatrizam, com corrimento, semelhantes a placas ou a verrugas, ou com ulceração. Pode ser necessário o encaminhamento para um especialista em dermatologia.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, porque não foi testado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e SCENESSE

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos anticoagulantes, utilizados para impedir a formação de coágulos sanguíneos. Estes podem incluir-varfarina, ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e diminuir a febre ou para prevenir a formação de coágulos no sangue) e um grupo de medicamentos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINE), utilizados para tratar doenças comuns, como artrite, dores de cabeça, febre baixa,

reumatismo e dores de garganta. Isto explica-se porque os doentes que tomam tais medicamentos podem registar um aumento de hematomas (nódoas negras) ou hemorragias no local do implante.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não deve receber SCENESSE, na medida em que se desconhece como é que este medicamento afetará o feto ou o lactente amamentado.

As mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceptivo adequado, como contraceptivos orais, diafragma com espermicida, dispositivo intrauterino (também conhecido como DIU), durante o tratamento e ao longo de três meses após a última implantação de SCENESSE.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Existe o risco de se sentir sonolento e cansado quando utiliza este medicamento, sobretudo nas primeiras 72 horas após a administração. Se for afetado, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas. Se sofre de sonolência contínua, deve falar com o seu médico.

3. Como utilizar SCENESSE

O implante será inserido por um médico que recebeu formação no processo de administração. O médico decidirá consigo qual o momento e o local mais adequados para a inserção do implante.

Um implante é injetado a cada dois meses, durante a primavera e o verão. Recomendam-se três implantes por ano, dependendo da duração do efeito necessário. No entanto, este número não deve exceder mais de 4 por ano.

O implante é administrado como injeção sob a pele utilizando um tubo de cateter e uma agulha (via subcutânea). Antes de inserir este medicamento, o seu médico pode decidir administrar-lhe um anestésico local para adormecer a área onde o implante deverá ser inserido. O implante é inserido diretamente sob as pregas da pele na cintura ou no abdómen, numa área conhecida como crista suprailíaca.

No final do procedimento de inserção, é possível que consiga sentir o implante sob a pele. Com o passar do tempo, o implante será absorvido pelo corpo, o que acontecerá no prazo de 50 a 60 dias a contar da implantação.

Se sentir desconforto e estiver preocupado, fale com o seu médico. Se necessário, o implante pode ser retirado por meio de um simples procedimento cirúrgico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários são considerados:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10):

Náuseas (sensação de enjojo), dor de cabeça; reações no local do implante, incluindo dor, vermelhidão, comichão, hematoma (nódoa negra) e alterações da cor da pele.

Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10):

Alterações gerais da pele, incluindo sardas e escurecimento da pele; enxaqueca (uma dor de cabeça forte); dorsalgia (dor de costas); dor abdominal (barriga), diarreia e vômitos, redução do apetite; fadiga (cansaço), tonturas, sonolência e fraqueza; afrontamentos; infecções do trato respiratório superior (constipações).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100):

- Foliculo capilar infetado, infeção fúngica, infeção do trato urinário
- Arrepios, febre, gripe, doença do tipo gripal, nariz congestionado, seios perinasais congestionados, inflamação do nariz e da garganta, inflamação do nariz
- Depressão, incapacidade para dormir, sono de má qualidade, desmaio, sensação de desmaio, queda, ressaca, fraqueza, incapacidade para manter as pernas confortáveis, aumento da sensibilidade ao toque, dor de cabeça após ferimento, sensação de ardor, paladar anormal
- Pálpebras inchadas, olhos vermelhos, olhos secos, dificuldade em focar objetos próximos, zumbidos nos ouvidos
- Palpitações, frequência cardíaca rápida, hematoma (nódoa negra), tensão arterial alta, dificuldade em emitir alguns sons
- Lábios inflamados, inchaço dos lábios, coloração dos lábios, dor nas gengivas, dor de dentes, descoloração das gengivas, diminuição da sensação do tato na boca, descoloração dos lábios, descoloração da língua
- Aumento da fome, náuseas após a inserção do implante, indigestão, infeção no estômago e intestinos, inflamação do estômago e dos intestinos, azia, inflamação do estômago, evacuação intestinal irregular, gases, barriga inchada, dor de barriga
- Irregularidade da pele, erupção cutânea (da pele) com pequenas bolhas, comichão, erupção cutânea, erupção cutânea com vermelhidão, inchaço vermelho na pele, erupção cutânea com pequenos altos, erupção cutânea com comichão, irritação da pele, fragmentos de pele mais claros, acne, eczema, secreções da pele, descamação da pele, pele com perda de cor, alterações da cor do cabelo, transpiração excessiva
- Dores articulares, dores musculares, dores nos braços e pernas, contração muscular súbita, dores nos músculos e ossos, rigidez dos músculos e ossos, rigidez das articulações, dores nas virilhas, sensação de peso, inchaço das extremidades inferiores
- Menstruação intensa e prolongada, anomalias na menstruação, sensibilidade mamária, menstruação irregular, corrimento vaginal, diminuição do desejo sexual
- Dor, inchaço à volta do local da implantação, hematomas (nódoas negras) no local da injeção, irritação no local da injeção, dilatação no local do implante, comichão no local do implante, queda do implante, alteração na cor da pele no local do implante
- Diminuição dos níveis de glóbulos brancos, testes da função hepática anormais, diminuição da ligação ao ferro, aumento dos níveis de colesterol, aumento dos níveis de açúcar no sangue, diminuição dos níveis de ferro no sangue, aumento da tensão arterial, sangue na urina
- Complicações da ferida, ferida aberta

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar SCENESSE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior. Antes da utilização do implante, o seu médico verificará o prazo de validade do mesmo.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de SCENESSE

A substância ativa é afamelanotido. Um implante contém 16 mg de afamelanotido. O outro componente é poli (D,L-láctido-co-glicólido).

Qual o aspeto de SCENESSE e conteúdo da embalagem

O implante consiste num bastonete sólido branco a esbranquiçado com cerca de 1,7 cm de comprimento e 1,5 mm de diâmetro num frasco para injetáveis de vidro cor de âmbar selado com uma rolha de borracha revestida a PTFE.

Dimensão da embalagem de um frasco para injetáveis contendo um implante.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Clinuvel (UK) Limited
Devonshire House
60 Goswell Road
London EC1M 7AD
Reino Unido
Tel.: +44 (0)20 7566 4000
Fax: +44 (0)20 7566 4010

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem hiperligações para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Modo de administração

O SCENESSE é administrado por via subcutânea, sob condições assépticas, tal como descrito abaixo. A administração deve ser realizada por um médico formado e credenciado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para administrar o implante.

Instruções de utilização

- Retire o implante embalado do frigorífico e deixe o medicamento aquecer até à temperatura ambiente.
- Peça para o doente se sentar numa posição confortável ou para se deitar de costas, com a parte superior do corpo ligeiramente levantada.
- Desinfete a pele acima da crista suprailíaca.
- Anestesia a área de inserção se tal for considerado necessário e em consulta com o doente.
- Selecione um cateter de calibre 14 (1,6 mm de diâmetro interno) com agulha.
- Marque 1,5 a 2 cm na haste do cateter com a ajuda de tinta cirúrgica.
- Segure no cateter pela base utilizando uma técnica estéril e, com dois dedos, aperte e segure na prega cutânea no sentido cranial ou sobre a pele que cobre a crista suprailíaca do doente.
- Com o bisel da agulha virado para cima, insira lateralmente o cateter 1,5 a 2 cm na camada subcutânea, a um ângulo de 30 a 45 graus em relação à superfície da pele, num movimento fluido contínuo.
- Com o cateter no lugar, retire o implante do frasco para injetáveis de forma assética.
- Retire a agulha do interior do cateter utilizando uma técnica estéril.
- Transfira o implante para a saída do cateter.
- Com a ajuda de um dispositivo adequado (como um estilete), empurre o implante para baixo, com cuidado, ao longo de todo o comprimento do lúmen do cateter.
- Exerça um pouco de pressão na área de inserção com o dedo, enquanto retira o estilete e o cateter.
- Confirme a inserção do implante por palpação da pele com tecido subcutâneo no sentido cranial ou sobre a crista suprailíaca, até localizar o implante. Verifique sempre a presença do implante e, em caso de dúvida da sua presença, verifique se o implante permaneceu no cateter. Caso o implante não tenha sido administrado durante os passos do procedimento acima descritos, elimine o implante e administre um novo. Só deve administrar um novo implante se for inequivocamente confirmado que o primeiro não foi inserido.
- Aplique um pequeno penso no local da injeção exercendo uma ligeira pressão.
- Observe o doente durante 30 minutos para garantir que se aperceberá se o doente desenvolver uma reação alérgica ou de hipersensibilidade (de tipo imediato).

Se necessário, o implante pode ser retirado cirurgicamente.

Anexo IV

Conclusões relativas à concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.