

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SCENESSE 16 mg implant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'implant contient 16 mg d'afamélanotide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Implant.

Tige solide de couleur blanche à blanc cassé d'approximativement 1,7 cm de longueur et 1,5 mm de diamètre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SCENESSE est indiqué dans la prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyrine érythropoïétique (PPE).

4.2 Posologie et mode d'administration

SCENESSE ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes exerçant dans des centres de porphyrie reconnus et l'administration doit être effectuée par un médecin formé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour administrer l'implant.

Posologie

Un implant est administré tous les 2 mois avant une exposition prévue et pendant une exposition accrue à la lumière du soleil, par exemple, du printemps au début de l'automne. Trois implants par an sont recommandés, selon la durée de la protection requise. Le nombre maximum recommandé d'implants est de quatre par an. La durée globale de traitement est fixée par le médecin spécialiste (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Pour les patients âgés et les patients insuffisants hépatiques et rénaux, voir les rubriques 4.3 et 4.4.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'afamélanotide chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Indications d'utilisation

- Sortez l'implant emballé du réfrigérateur et laissez le médicament se réchauffer à la température ambiante.
- Faites asseoir le patient dans une position confortable ou faites-le s'allonger sur le dos avec la partie supérieure du corps légèrement relevée.
- Désinfectez la peau au-dessus de la crête iliaque.
- Anesthésiez la zone d'insertion si cela est jugé nécessaire et en concertation avec le patient.
- Choisissez un cathéter de 14 gauge (diamètre interne de 1,6 mm) avec une aiguille.
- Faites une marque à 1,5 à 2 cm sur le tube du cathéter en utilisant une encre chirurgicale.
- Tenez le cathéter à sa base de façon stérile, pincez et maintenez le pli cutané en crânial ou au-dessus de la crête iliaque du patient avec deux doigts.
- Le biseau de l'aiguille vers le haut, insérez le cathéter latéralement sur 1,5 à 2 cm en sous-cutané avec un angle de 30 à 45 degrés par rapport à la surface de la peau dans un mouvement continu fluide.
- Une fois le cathéter en place, retirez de façon aseptique l'implant du flacon.
- Retirez l'aiguille de l'intérieur du cathéter de façon stérile.
- Transférez l'implant dans le cathéter.
- À l'aide d'un dispositif approprié (tel qu'un stylet), poussez doucement l'implant sur toute la longueur de la lumière du cathéter.
- Exercez une pression avec votre doigt sur la zone d'insertion tout en retirant le stylet et le cathéter.
- Vérifiez l'insertion de l'implant en palpant la peau avec l'hypoderme en crânial/au-dessus de la crête iliaque jusqu'à localisation de l'implant. Vérifiez toujours la présence de l'implant, en cas de doute, regardez si l'implant n'est pas resté dans le cathéter. Si l'implant n'a pas été administré au cours des étapes de la procédure décrite ci-dessus, jetez l'implant et administrez un nouvel implant. N'administrez pas de nouvel implant tant qu'il n'a pas été confirmé sans ambiguïté que le premier implant n'a pas été inséré.
- Appliquez un petit pansement compressif sur le site d'insertion.
- Gardez le patient en observation pendant 30 minutes pour s'assurer qu'il ne développe pas de réaction allergique ou d'hypersensibilité (de type immédiat).

L'implant peut être enlevé chirurgicalement si nécessaire.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hépatopathie sévère
- Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)
- Insuffisance rénale (voir rubrique 5.2)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation à long terme

Les données de sécurité à long terme relatives à l'afamélanotide sont limitées.

La sécurité de ce médicament n'a pas été évaluée dans des essais cliniques sur une durée supérieure à 2 ans (voir rubrique 4.2).

Troubles concomitants non étudiés

Les atteintes cliniquement significatives des systèmes suivantes n'ont pas été évaluées: gastro-intestinal, cardiovasculaire, respiratoire, endocrinien (y compris le diabète, la maladie de Cushing, la maladie d'Addison, le syndrome de Peutz-Jeghers), neurologique (y compris les convulsions) et hématologique (en particulier l'anémie). Une décision prudente doit être prise concernant le traitement par ce médicament des patients atteints de l'une de ces affections. Dans le cas où de tels patients seraient traités, ils doivent faire l'objet d'une surveillance après chaque administration d'implant,

notamment une surveillance des signes vitaux, des paramètres hématologiques et biochimiques courants.

Protection solaire

Il est recommandé que chaque patient conserve ses mesures de protection solaire habituelles afin de gérer sa photosensibilité liée à la PPE, et selon son type de peau (échelle de Fitzpatrick), tout au long du traitement par ce médicament.

Surveillance de la peau

L'afamélanotide peut entraîner un noircissement des lésions pigmentaires préexistantes du fait de son effet pharmacologique. Un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les 6 mois) est recommandé pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau.

Si les modifications de la peau relevées sont compatibles avec un cancer de la peau ou un état précancéreux, ou semblent ambiguës pour le spécialiste de la porphyrie, une consultation chez un dermatologue doit être envisagée.

Les deux examens complets de la peau de l'ensemble du corps par an sont destinés à:

- a) détecter précocement tout cancer de la peau et états précancéreux induits par une exposition aux UV, car les patients atteints de PPE sont susceptibles d'augmenter de manière significative leur exposition à la lumière du soleil et aux UV pendant le traitement par SCENESSE. Les patients atteints de PPE ayant la peau claire qui nécessitent un traitement ont une probabilité plus importante et ces patients sont plus à risque à développer des modifications de la peau associées aux UV, y compris un cancer;
- b) détecter et surveiller les modifications des lésions pigmentaires, pour permettre ainsi une détection précoce des mélanomes.

Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant

- des antécédents personnels et familiaux de mélanomes (y compris les mélanomes *in situ*, par exemple, le lentigo malin) ou une sensibilité suspectée ou confirmée aux mélanomes cutanés (CMM1, MIM #155600, synonymes: syndrome des mélanomes atypiques multiples familiaux, FAMMM; syndrome du nævus dysplasique, DNS; syndrome B-K mole; CMM2 MIM #155601)

et/ou

- des antécédents personnels de carcinome baso-cellulaire, de carcinome à cellules squameuses (y compris les mélanomes *in situ*, par exemple, la maladie de Bowen), de carcinome à cellules de Merkel, ou d'autres lésions cutanées cancéreuses ou précancéreuses.

Sujets âgés

Les données relatives au traitement des sujets âgés étant limitées, SCENESSE ne doit pas être utilisé chez les patients de plus de 70 ans. Dans le cas où de tels patients seraient traités, ils doivent faire l'objet d'une surveillance après chaque administration d'implant, notamment une surveillance des signes vitaux, des paramètres hématologiques et biochimiques courants.

Population pédiatrique

L'utilisation de SCENESSE n'est pas recommandée dans la population pédiatrique en raison de l'absence de données et de la taille de l'implant qui n'est pas appropriée aux enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec ce médicament. Les données pharmacocinétiques relatives à l'afamélanotide ou à l'un de ses métabolites sont très limitées. En tant qu'oligopeptide à courte durée de vie, l'afamélanotide est censé être rapidement hydrolysé en fragments de peptides plus courts et en ses acides aminés individuels. Cependant, en raison de l'absence de données, il est nécessaire de rester prudent.

Les patients prenant des médicaments inhibiteurs de la coagulation, tels que les antagonistes de la vitamine K (par exemple, la warfarine), l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peuvent présenter une augmentation des ecchymoses ou des saignements au site d'implantation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par SCENESSE et pendant une période de trois mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'afamélanotide chez la femme enceinte. SCENESSE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'afamélanotide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'afamélanotide chez les femmes allaitantes. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité au stade du développement (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'utilisation de SCENESSE doit être évitée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques relatives aux effets de l'afamélanotide sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la fertilité et la reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'afamélanotide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en particulier dans les 72 heures suivant l'administration. Suite à l'administration de ce médicament, une somnolence, une fatigue, des vertiges et des nausées ont été signalés. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines au cas où ils ressentiraient ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est basé sur l'ensemble des données issues d'études cliniques menées chez 425 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées rapportées chez approximativement 19 % des sujets ayant reçu un traitement par ce médicament, des céphalées (20 %) et des réactions au site d'implantation (21 %, principalement une décoloration, une douleur, un hématome ou un érythème). Dans la plupart des cas, ces effets indésirables ont été rapportés comme étant de gravité modérée.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec SCENESSE sont mentionnés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe MedDRA et selon la convention MedDRA en matière de fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Infection des voies respiratoires hautes	Grippe Infection gastro-intestinale Gastro-entérite Folliculite Candidose Nasopharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Hémangiome
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques			Dépression Humeur dépressive Insomnie
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine Vertiges Léthargie Somnolence	Syncope Syndrome des jambes sans repos Hyperesthésie Présyncope Céphalées post-traumatiques Sensation de brûlures Sommeil de mauvaise qualité Dysgueusie
Affections oculaires			Œdème palpébral Hyperémie oculaire Sécheresse oculaire Presbytie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations Tachycardie
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices Bouffées de chaleur	Hématome Hypertension diastolique Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dysphonie Congestion sinusale Rhinite Congestion nasale

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleur abdominale Douleur abdominale haute Diarrhée Vomissements	Œdème des lèvres Gonflement des lèvres Reflux gastro-œsophagien Gastrite Dyspepsie Chéilite Distension abdominale Douleur gingivale Gêne abdominale Douleur dentaire Symptômes abdominaux Irrégularité des selles Flatulence Décoloration des gencives Hypoesthésie orale Décoloration des lèvres Décoloration de la langue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Nævus mélanocytaires Modification de la pigmentation Décoloration de la peau Hyperpigmentation cutanée Éphélides Prurit	Lichen plan Éruption vésiculeuse Prurit généralisé Éruption cutanée Éruption érythémateuse Éruption papuleuse Éruption prurigineuse Irritation cutanée Vitiligo Acné Eczéma Pigmentation des lèvres Hyperpigmentation inflammatoire Séborrhée Exfoliation cutanée Hypopigmentation cutanée Changements de la couleur des cheveux Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale	Arthralgie Myalgie Douleur dans les extrémités Spasmes musculaires Douleur musculo-squelettique Raideur musculo-squelettique Raideur articulaire Douleur à l'aîne Sensation de lourdeur
Affections du rein et des voies urinaires			Cystite
Affections des organes de reproduction et du sein			Ménorragie Dysménorrhée Hypersensibilité mammaire Menstruation irrégulière Pertes vaginales

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
			Diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Hypersensibilité au site d'implantation Réaction au site d'implantation Douleur au site d'implantation Hématome au site d'implantation Érythème au site d'implantation Irritation au site d'implantation Asthénie Fatigue Décoloration au site d'implantation Sensation de chaleur	Œdème périphérique Œdème des muqueuses Douleur Œdème au site d'implantation Pyrexie Frissons Hématome au site d'injection Irritation au site d'injection Hypertrophie au site d'implantation Prurit au site d'implantation Expulsion du dispositif Décoloration au site d'application Gueule de bois Maladie pseudo-grippale
Investigations		Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Augmentation de l'ALAT Augmentation de l'ASAT Anomalie de la fonction hépatique Augmentation des transaminases Diminution du coefficient de saturation de la transferrine Hypercholestérolémie Hyperglycémie Hyposidérémie Hypertension artérielle diastolique Hématurie Biopsie cutanée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Complication des plaies plaie ouverte Chute Nausées liées aux procédures

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données disponibles sur les symptômes ou le traitement d'un surdosage en afamélanotide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Émoullissants et protecteurs, protecteurs contre les rayons UV à usage systémique; code ATC: D02BB02

Mécanisme d'action

L'afamélanotide est un tridécapéptide synthétique et un analogue structural de la mélanocortine, l'hormone stimulatrice des mélanocytes de type alpha (α -MSH). L'afamélanotide est un agoniste des récepteurs de la mélanocortine et se lie principalement au récepteur de la mélanocortine-1 (MC1R). Sa liaison dure plus longtemps que celle de l' α -MSH. Ceci explique en partie la résistance de l'afamélanotide à la dégradation immédiate par les enzymes sériques ou protéolytiques (demi-vie approximativement de 30 minutes). Il subit vraisemblablement une hydrolyse en peu de temps ; les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ses métabolites ne sont pas encore élucidées.

On pense que l'afamélanotide reproduit l'activité pharmacologique du composé endogène en activant la synthèse de l'eumélanine induite par le récepteur MC1R.

L'eumélanine favorise la photoprotection au travers de différents mécanismes, comprenant :

- une bande d'absorption large et intense observée dans le domaine de l'UV et du visible, où l'eumélanine agit comme un filtre
- une activité antioxydante par piégeage des radicaux libres; et
- l'inactivation de l'anion superoxyde et la disponibilité accrue de la superoxyde dismutase qui permettent de réduire le stress oxydant.

Effets pharmacodynamiques

L'administration d'afamélanotide peut, par conséquent, entraîner une production accrue d'eumélanine dans la peau des patients atteints de PPE, indépendamment de l'exposition à la lumière du soleil ou à la lumière UV artificielle. Ce phénomène peut être accompagné d'un noircissement de la pigmentation de la peau dans les zones où se trouvent les mélanocytes, qui disparaît progressivement en l'absence d'administration d'un nouvel implant.

Efficacité et sécurité clinique

Il a été démontré que les patients atteints de PPE recevant SCENESSE sont plus exposés à la lumière directe du soleil (de 10 à 18 heures) au cours d'une période de 180 jours par comparaison avec les sujets ayant reçu le placebo ($p = 0,044$; moyenne arithmétique de SCENESSE : 115,6 h, médiane : 69,4 h; moyenne du placebo : 60,6 h, médiane : 40,8 h).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SCENESSE dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la protoporphyrie érythropoïétique.

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études de recherche de dose n'ont pas été réalisées.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'afamélanotide n'ont pas encore été entièrement caractérisées, c'est-à-dire que sa distribution, son métabolisme ou son excrétion ne sont pas clairs. Aucune information pharmacocinétique n'est disponible sur ses métabolites (actifs ou inactifs). Suite à l'administration sous-cutanée de l'implant, la majeure partie du principe actif est libérée dans les

premières 48 heures avec une libération de 90 % au 5^e jour. Les taux plasmatiques d'afamélanotide sont maintenus sur plusieurs jours. Dans la plupart des études cliniques, les taux plasmatiques d'afamélanotide étaient inférieurs à la limite de quantification au 10^e jour.

On ne dispose pas de données sur les interactions ou les effets possibles dans des populations particulières, par exemple, chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de la toxicité de la reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicologie en administration répétée, la seule conclusion intéressante était une augmentation de la mélanogénèse chez le chien, qui est cohérente avec l'activité pharmacologique du principe actif. Cet effet n'a été observé qu'à des taux d'exposition approximativement 8 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une inflammation de la glande de Harder a été observée chez le rat. Cette constatation n'est pas été jugée pertinente pour la sécurité humaine puisque la glande de Harder n'existe pas chez l'homme.

Dans une étude de fertilité, aucun effet sur la reproduction chez des rats Sprague-Dawley mâles ou femelles n'a été observé après application sous-cutanée d'afamélanotide. Une étude menée chez des rats Sprague-Dawley n'a montré aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal à des taux d'exposition approximativement 135 fois l'exposition humaine (sur la base de la C_{max}). Une seconde étude sur le développement embryofœtal chez des rats Lister-Hooded n'a pas permis une exposition suffisante. Le développement prénatal et post-natal des rats Sprague-Dawley n'a pas été affecté à des taux d'exposition environ 135 fois l'exposition humaine (sur la base de la C_{max}).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (en verre ambré de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc recouvert de PTFE.
Boîte d'un implant contenu dans un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour les instructions d'administration et de préparation, voir rubrique 4.2.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CLINUVEL EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/969/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 décembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie;
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Programme pour l'information et la formation des médecins

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit valider avec l'autorité nationale compétente le contenu et le format des documents ainsi que leurs moyens de diffusion, leurs modalités de distribution et tout autre aspect avant le lancement de SCENESSE dans chaque État membre. Le TAMM doit également convenir des modalités du programme d'accès contrôlé pour assurer la distribution de SCENESSE uniquement aux centres où les médecins ont reçu les matériels éducatifs et ont été formés.

Le TAMM doit s'assurer que, dans chaque État membre où est commercialisé SCENESSE, tous les professionnels de santé supposés utiliser le produit ont été formés et ont reçu le kit de formation suivant :

- résumé des caractéristiques du produit,
- matériel de formation en face à face,
- vidéo didactique,
- formulaire d'informations relatives au registre.

Le matériel de formation en face à face, y compris la vidéo didactique, doivent contenir les principaux enseignements suivants :

- la démonstration de la technique correcte d'administration, mettant en évidence les mesures nécessaires pour garantir que l'implant ne soit pas endommagé en cours d'utilisation
- l'importance de maintenir des conditions d'asepsie
- les méthodes permettant de prévenir ou de minimiser les erreurs d'administration et les réactions au site d'administration.

Le formulaire d'informations relatives au registre doit contenir les principaux enseignements suivants :

- l'importance de recruter et d'enregistrer les patients dans le registre de l'UE,
- comment accéder et utiliser le registre de l'UE.

• **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Étude rétrospective, basée sur le recueil de données issues de dossiers médicaux</p> <p>Le TAMM doit réaliser une étude rétrospective comparant les données de sécurité à long terme et les résultats des critères d'évaluation chez des patients traités et des patients non traités par SCENESSE, ou ayant interrompu l'utilisation de SCENESSE.</p> <p>Le deuxième objectif principal de l'étude doit être l'évaluation de la conformité aux recommandations de minimisation des risques et au programme d'accès contrôlé pour les patients traités par SCENESSE.</p>	<p>Le projet de protocole doit être soumis 2 mois après la notification de la décision de la Commission européenne.</p> <p>Rapports intermédiaires : soumission annuelle.</p> <p>Rapport final : 6 ans après l'autorisation.</p>

E. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES RELATIVES AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Registre de la maladie Avant la commercialisation dans les États membres, le TAMM doit établir un registre de la maladie afin de recueillir les informations concernant la sécurité à long terme et les résultats des critères d'évaluation chez les patients atteints de PPE. Le registre doit recueillir des données provenant des patients, mais aussi des médecins.</p>	<p>Le projet de protocole doit être soumis 2 mois après la notification de la décision de la Commission européenne. Rapports intermédiaires : soumission annuelle.</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SCENESSE 16 mg implant
afamélanotide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

L'implant contient 16 mg d'afamélanotide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 implant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CLINUVEL EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/969/001

13. NUMÉRO DU LOT

BN

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SCENESSE 16 mg implant
afamélanotide
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 implant

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information du patient

SCENESSE 16 mg implant afamélanotide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que SCENESSE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser SCENESSE
3. Comment est administré SCENESSE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SCENESSE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SCENESSE et dans quel cas est-il utilisé?

SCENESSE est un médicament qui contient le principe actif afamélanotide. L'afamélanotide est une forme synthétique d'une hormone humaine appelée hormone stimulatrice des mélanocytes de type alpha (α -MSH). L'afamélanotide agit de la même manière que l'hormone naturelle sur les cellules de la peau, en stimulant la production d'eumélanine, qui est un pigment de mélanine de couleur brun-noir.

L'afamélanotide est utilisé pour augmenter la tolérance à la lumière du soleil chez les adultes ayant un diagnostic confirmé de protoporphyrine érythropoïétique (PPE). La PPE est une maladie pour laquelle les patients ont une forte sensibilité à la lumière du soleil, qui peut provoquer des inconvénients tels que des douleurs et des brûlures. En augmentant la quantité d'eumélanine, SCENESSE peut aider à retarder le déclenchement de la douleur due à la photosensibilité cutanée (sensibilité à la lumière du soleil).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser SCENESSE?

N'utilisez jamais SCENESSE:

- si vous êtes allergique à l'afamélanotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous souffrez d'une affection hépatique grave,
- si vous avez des problèmes de foie,
- si vous avez des problèmes de rein.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser SCENESSE si vous avez ou avez déjà eu:

- des problèmes cardiaques (y compris un rythme cardiaque irrégulier) ou des troubles respiratoires graves (tels que asthme ou bronchite),
- du diabète,
- la maladie de Cushing (un trouble hormonal où l'organisme produit trop de cortisol),

- la maladie d'Addison (une atteinte des glandes surrénales qui conduit à un manque de certaines hormones),
- le syndrome de Peutz-Jeghers (un trouble qui provoque une occlusion intestinale et où vos mains, la plante de vos pieds et la surface de vos lèvres peuvent présenter des taches de rousseur brunes),
- des crises d'épilepsie (ou si l'on vous a déjà dit que vous présentez un risque d'avoir des convulsions),
- une anémie (faible nombre de globules rouges dans votre sang),
- un mélanome (un type agressif de cancer de la peau), y compris les mélanomes *in situ*, par exemple, le lentigo malin; ou si vous avez certains troubles héréditaires qui augmentent le risque de développer un mélanome,
- un cancer de la peau de type carcinome baso-cellulaire ou carcinome à cellules squameuses (y compris les carcinomes *in situ*, par exemple, la maladie de Bowen), carcinome à cellules de Merkel ou d'autres maladies cutanées cancéreuses ou précancéreuses.

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser SCENESSE si vous avez plus de 70 ans.

Si vous présentez un de ces troubles, votre médecin pourra surveiller votre état de santé plus étroitement pendant votre traitement.

Protection solaire

Ne modifiez pas les mesures de protection solaire que vous suivez habituellement pour votre PPE selon votre type de peau (sensibilité aux UV). Gardez à l'esprit qu'une exposition accrue aux UV favorisera le développement d'un cancer de la peau.

Surveillance de la peau

Du fait que ce médicament augmente la synthèse de l'eumélanine, chez la plupart des patients traités, la peau s'assombriera. Il s'agit d'une réponse attendue de ce médicament, et le noircissement disparaîtra lentement en l'absence d'utilisation d'un nouvel implant.

Votre médecin vérifiera régulièrement votre peau (ensemble du corps) pour surveiller toute modification des grains de beauté (par exemple, noircissement) ou de toute autre anomalie de peau. Il est recommandé de faire cette vérification tous les 6 mois.

Veillez informer votre médecin de toute nouvelle anomalie de peau ou de tout changement de vos anomalies de peau. Prenez un rendez-vous rapide auprès de votre spécialiste de la porphyrie si des lésions pigmentées comme les grains de beauté grandissants ou si d'autres lésions grandissantes, ne cicatrisant pas, suintantes, formant des plaques, verruqueuses ou ulcérées apparaissent. La consultation d'un dermatologue peut s'avérer nécessaire.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents entre 0 et 18 ans parce qu'il n'a pas été testé dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et SCENESSE

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments anticoagulants pour prévenir la formation de caillots sanguins. Il peut s'agir de la warfarine, de l'acide acétylsalicylique (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et diminuer la fièvre ou pour prévenir la formation de caillots sanguins) et d'un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), utilisés pour traiter les pathologies courantes telles qu'une arthrite, des maux

de tête, une fièvre modérée, des rhumatismes et des maux de gorge. En effet, les patients prenant ces médicaments peuvent présenter plus d'ecchymoses ou de saignements au site d'implantation.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, vous ne devez pas recevoir SCENESSE, car ses effets sur l'enfant à naître ou l'enfant nourri au sein ne sont pas connus.

Les femmes susceptibles de devenir enceintes doivent utiliser une contraception appropriée telle qu'un contraceptif oral, un diaphragme plus un spermicide, un dispositif intra-utérin (également appelé stérilet) pendant le traitement et pendant 3 mois après la dernière implantation de SCENESSE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de ce médicament peut produire une sensation de somnolence et de fatigue, en particulier dans les 72 heures suivant l'administration. Si cela se produit, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines. Si vous souffrez d'une somnolence continue, il faut le signaler à votre médecin.

3. Comment utiliser SCENESSE?

L'implant sera inséré par un médecin formé à son administration. Le médecin décidera avec vous de la date la plus opportune et du site d'insertion de l'implant.

Un implant est posé tous les 2 mois pendant les mois de printemps et d'été. Trois implants par an sont recommandés, selon la durée de l'effet requis. Cependant, ce nombre ne doit pas dépasser plus de 4 par an.

L'implant est administré sous forme d'injection sous votre peau en utilisant un cathéter et une aiguille (voie sous-cutanée). Avant l'insertion de ce médicament, votre médecin peut décider de vous donner un anesthésique local pour insensibiliser la zone où l'implant sera inséré. L'implant est inséré directement dans le pli de la peau au niveau de votre taille ou de votre abdomen dans une zone appelée la crête iliaque.

À la fin de la procédure d'insertion, il se peut que vous sentiez l'implant sous votre peau. Au cours du temps, l'implant sera absorbé par l'organisme, cela se produira dans les 50 à 60 jours après l'implantation.

Si vous éprouvez de l'inconfort ou êtes préoccupé, parlez-en à votre médecin. L'implant peut être enlevé chirurgicalement si nécessaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été considérés:

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10):

Nausées (envie de vomir), céphalées; réactions au site d'implantation y compris douleur, rougeur, démangeaisons, ecchymoses et changement de couleur de la peau sus-jacente.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

Modifications générales de la peau, y compris des taches de rousseur et un noircissement de la peau; une migraine (maux de tête sévères) ; une douleur dorsale ; une douleur abdominale, une diarrhée et des vomissements, une diminution de l'appétit; une fatigue, des vertiges, une somnolence et une faiblesse; des bouffées de chaleur; des infections des voies respiratoires supérieures (rhumes).

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- infection du follicule pileux, infection fongique, infection des voies urinaires
- frissons, fièvre, grippe, symptômes pseudo-grippaux, nez bouché, sinus bouchés, inflammation du nez et de la gorge, inflammation du nez
- dépression, insomnie, sommeil de mauvaise qualité, évanouissement, sensation d'évanouissement, chutes, gueule de bois, faiblesse, incapacité d'obtenir un confort des jambes, sensibilité accrue au toucher, maux de tête suite à une blessure, sensation de brûlure, goût anormal
- paupières gonflées, yeux rouges, sécheresse oculaire, difficulté à focaliser sur des objets proches, sifflement dans les oreilles
- palpitations, rythme cardiaque rapide, ecchymoses, hypertension artérielle, difficulté à émettre des sons
- inflammation des lèvres, lèvres gonflées, coloration des lèvres, douleur gingivale, douleur dentaire, décoloration des gencives, réduction du sens du toucher dans la bouche, décoloration des lèvres, décoloration de la langue
- augmentation de la faim, nausées suite à l'insertion de l'implant, indigestion, infection de l'estomac et des intestins, inflammation de l'estomac et des intestins, brûlures d'estomac, inflammation de l'estomac, irrégularité des selles, flatulences, ventre ballonné, douleur de ventre
- irrégularité de la peau, éruption avec de petites vésicules, démangeaisons, éruption cutanée, éruptions rouges, gonflement rouge de la peau, éruption avec de petites bosses, éruption qui démange, irritation de la peau, taches plus claires que la peau, acné, eczéma, sécrétions cutanées, desquamation de la peau, décoloration de la peau, changement de la couleur des cheveux, transpiration excessive
- douleur articulaire, douleur musculaire, douleur dans les mains et les jambes, contraction musculaire brusque, douleur dans les muscles et les os, raideur des muscles et des os, raideur articulaire, douleur à l'aîne, sensation de lourdeur, gonflement des membres inférieurs
- règles abondantes et prolongées, règles anormales, hypersensibilité mammaire, règles irrégulières, pertes vaginales, diminution de la libido
- douleur, gonflement à proximité du site d'implantation, ecchymoses au site d'injection, irritation au site d'injection, augmentation de volume au site d'implantation, démangeaisons au site d'implantation, perte de l'implant, changement de couleur de la peau au site d'implantation
- diminution du nombre de globules blancs, anomalies de la fonction hépatique, diminution de la fixation du fer, augmentation du taux de cholestérol, augmentation du taux de sucre, diminution du taux de fer, hypertension, sang dans les urines

- complication des plaies, plaie ouverte

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SCENESSE?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage extérieur. Votre médecin vérifiera la date d'expiration avant d'utiliser un implant.

À conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8 °C)

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SCENESSE

Le principe actif est l'afamélanotide. Un implant contient 16 mg d'afamélanotide. L'autre ingrédient est le polymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique

Qu'est-ce que SCENESSE et contenu de l'emballage extérieur

L'implant est une tige solide de couleur blanche à blanc cassé d'approximativement 1,7 cm de longueur et 1,5 mm de diamètre dans un flacon (en verre ambré) fermé par un bouchon en caoutchouc recouvert de PTFE.

Boîte d'un implant contenu dans un flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

CLINUVEL EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
Irlande
Tél: +353 768 888 035
mail@clinuvel.com

Fabricant

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Estate
Westhoughton, Bolton
Lancashire BL5 3XX
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Mode d'administration

SCENESSE est administré par voie sous-cutanée dans des conditions d'asepsie, comme décrit ci-dessous.

L'administration doit être effectuée par un médecin formé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à administrer l'implant.

Indications d'utilisation

- Sortez l'implant emballé du réfrigérateur et laissez le médicament se réchauffer à la température ambiante.
- Faites asseoir le patient dans une position confortable ou faites-le s'allonger sur le dos avec la partie supérieure du corps légèrement relevée
- Désinfectez la peau au-dessus de la crête iliaque.
- Anesthésiez la zone d'insertion si cela est jugé nécessaire et en concertation avec le patient.
- Choisissez un cathéter de 14 gauge (diamètre interne de 1,6 mm) avec une aiguille.
- Faites une marque à 1,5 à 2 cm sur le tube du cathéter en utilisant une encre chirurgicale.
- Tenez le cathéter à sa base de façon stérile, pincez et maintenez le pli cutané en crânial ou au-dessus de la crête iliaque du patient avec deux doigts.
- Le biseau de l'aiguille vers le haut, insérez le cathéter latéralement sur 1,5 à 2 cm en sous-cutané avec un angle de 30 à 45 degrés par rapport à la surface de la peau dans un mouvement continu fluide.
- Une fois le cathéter en place, retirez de façon aseptique l'implant du flacon.
- Retirez l'aiguille de l'intérieur du cathéter de façon stérile.
- Transférez l'implant dans le cathéter.
- À l'aide d'un dispositif approprié (tel qu'un stylet), poussez doucement l'implant sur toute la longueur de la lumière du cathéter.
- Exercez une pression avec votre doigt sur la zone d'insertion tout en retirant le stylet et le cathéter.
- Vérifiez l'insertion de l'implant en palpant la peau avec l'hypoderme en crânial/au-dessus de la crête iliaque jusqu'à localisation de l'implant. Vérifiez toujours la présence de l'implant, en cas de doute, regardez si l'implant n'est pas resté dans le cathéter. Si l'implant n'a pas été administré au cours des étapes de la procédure décrite ci-dessus, jetez l'implant et administrez un nouvel implant. N'administrez pas de nouvel implant tant qu'il n'a pas été confirmé sans ambiguïté que le premier implant n'a pas été inséré.
- Appliquez un petit pansement compressif sur le site d'insertion.
- Gardez le patient en observation pendant 30 minutes pour s'assurer qu'il ne développe pas de réaction allergique ou d'hypersensibilité (de type immédiat).

L'implant peut être enlevé chirurgicalement si nécessaire.