

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

SCENESSE 16 mg implantat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Implantatet inneholder 16 mg afamelanotid (som acetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Implantat.

Fast, hvit til off-white stav som er ca. 1,7 cm lang og 1,5 mm i diameter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

SCENESSE er indisert til forebyggelse av fototoksisitet hos voksne pasienter med erytropoietisk protoporfyri (EPP).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

SCENESSE skal bare foreskrives av spesialister ved anerkjente porfyrisentre, og administrasjonen skal utføres av en lege opplært og anerkjent av innehaver av markedsføringstillatelsen i å administrere implantatet.

Dosering

Ett implantat administreres hver annen måned før forventet og i løpet av økt eksponering for sollys, f.eks. fra vår til tidlig høst. Tre implantater per år anbefales avhengig av beskyttelsen som er nødvendig. Det anbefalte maksimale antallet implantater er fire per år. Den totale behandlingsvarigheten avgjøres etter spesialistlegens skjønn (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

For pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon se pkt. 4.3 og 5.2.

Eldre

På grunn av begrenset data ved behandling av eldre pasienter, anbefales ikke bruk av afamelanotid (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av afamelanotid hos barn og ungdom i alderen 0 til 17 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

For subkutan bruk.

Bruksanvisning

- Ta det emballerte implantatet ut av kjøleskapet, og la legemidlet nå romtemperatur.
- Få pasienten til å sitte i en komfortabel stilling eller ligge på ryggen med overkroppen lett hevet.
- Desinfiser huden over den øvre delen av tarmbenskammen.
- Bedøv innføringsområdet dersom det anses som nødvendig og i samråd med pasienten.
- Velg et kateter på 14 G (1,6 mm innvendig diameter) med nål.
- Avmerk 1,5 til 2 cm på kateterskaftet ved å bruke kirurgisk blekk.
- Hold kateteret ved basen og ved bruk av steril teknikk klypes og holdes hudfolden kranielt for eller overliggende for den øvre delen av pasientens tarmbenskam med to fingre.
- Med nålens skråkant vendt opp føres katetret lateralt 1,5 til 2 cm inn i underhudslaget (ved en vinkel på 30 til 45 grader mot hudoverflaten i en kontinuerlig, flytende bevegelse).
- Med katetret på plass tas implantatet aseptisk ut av hetteglasset.
- Før nålen ut av katetret ved å bruke steril teknikk.
- Overfør implantatet til katetrets utløp.
- Bruk en egnet enhet (for eksempel en stilet) til varsomt å dytte implantatet ned hele lengden av katetret.
- Bruk noe trykk på innføringsområdet med fingeren mens stiletten og katetret fjernes.
- Kontroller innføringen av implantatet ved å palpatere huden med underhuden kranialt for / overliggende for den øvre delen av tarmbenskammen til implantatet blir funnet. Kontroller alltid tilstedeværelsen av implantatet hvis det er tvil om hvor det er.
- Kontroller om implantatet ble med katetret tilbake. Hvis implantatet ikke ble administrert under prosedyretrinnene beskrevet over, skal implantatet kastes og et nytt implantat skal administreres. Ikke administrer et nytt implantat med mindre det har blitt utvetydig bekreftet at det første implantatet ikke har blitt innført.
- Bruk et lett trykk når injeksjonsstedet forbindes.
- Observer pasienten i 30 minutter for å sikre at du vil legge merke til det om pasienten utvikler en allergisk reaksjon (akutt type).

Implantatet kan fjernes kirurgisk om nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- Eksisterende alvorlig leverskade
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2)
- Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidige lidelser ikke studert

Klinisk signifikante gastrointestinale, kardiovaskulære, respiratoriske, endokrine (inkludert diabetes, Cushings sykdom, Addisons sykdom, Peutz-Jeghers syndrom), nevrologiske (inkludert anfall) og hematologiske (spesielt anemi) systemer har ikke blitt evaluert.

En gjennomtenkt avgjørelse må tas om pasienter med noen av disse sykdommene skal behandles med dette legemidlet. Hvis slike pasienter behandles, må de deretter overvåkes etter hver administrasjon av implantat, inkludert vitale tegn, rutinemessig hematologi og biokjemi.

Beskyttelse mot sol

Det er anbefalt at rutinemessige tiltak for å beskytte seg mot sol som hver pasient bruker for å håndtere sin fotosensitivitet forbundet med EPP og i samsvar med hudtypen deres (Fitzpatrick-skalaen), opprettholdes under behandling med dette legemidlet.

Overvåkning av huden

På grunn av den farmakologiske effekten kan afamelanotid gjøre eksisterende pigmentlesjoner mørkere. En vanlig hudundersøkelse av hele kroppen (hver 6. måned) anbefales for å overvåke alle pigmentlesjoner og andre hudabnormiteter.

Hvis hudendringene som oppdages, er konsistente med hudkreft eller forstadier av hudkreft, eller er tvetydig for porfyrispesialisten, bør det konsulteres med en dermatologispesialist.

Hensikten med de to årlige hudundersøkelsene av hele kroppen er å:

- oppdage eventuell hudkreft og forstadier til hudkreft indisert av UV-eksponering tidlig, ettersom EPP-pasienter kan forvente økt eksponering for sollys og UV-lys betraktelig mens de behandles med afamelanotid. Det kan være mer sannsynlig at EPP-pasienter med lys hud ber om behandling, og de er mer utsatt for å utvikle UV-lysassosierte hudendringer, inkludert kreft;
- oppdage og overvåke endringer i pigmentlesjoner og dermed gjøre det mulig å oppdage melanom tidlig.

Det må vies spesiell oppmerksomhet til pasienter med

- Individuell eller familiær historikk med melanom (inkludert in-situ-melanom, f.eks. lentigo maligna) eller mistenkt eller bekreftet mottakelighet for kutant melanom (CMM1, MIM #155600, synonymer: familiær atypisk føflekkmalignt melanosyndrom, FAMMM; dysplastisk nævussyndrom, DNS; B-K-føflekkysyndrom; CMM2 MIM #155601)

og/eller

- Individuell historikk med basalt cellekarsinom, plateepitelkarsinom (inkludert karsinom *in situ*, f.eks. Bowens sykdom), Merkel-cellekarsinom eller andre maligne eller premaligne hudlesjoner.

Langsiktig bruk

Langsiktige sikkerhetsdata for afamelanotid er begrenset.

Sikkerheten av dette legemidlet har ikke blitt evaluert i kliniske studier med en varighet på over 2 år (se pkt. 4.2).

Eldre

Ettersom tilgjengelige data vedrørende behandling av eldre er begrenset, skal afamelanotid ikke brukes hos pasienter over 70 år. Dersom slike pasienter behandles, må de overvåkes etter administrasjon av hvert implantat, inkludert vitale tegn, rutinemessig hematologi og biokjemi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført med dette legemidlet.

Farmakokinetiske data for afamelanotid eller noen av dets metabolitter er svært begrenset. Siden afamelanotid er et oligopeptid med kort halveringstid, forventes det å hydroliseres raskt til kortere peptidfragmenter og de individuelle aminosyrer. På grunn av manglende data, må det imidlertid utvises forsiktighet.

Pasienter som tar substanser som reduserer koagulasjon, for eksempel vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin), acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er) kan oppleve økt blodutredelse eller blødning på implantasjonsstedet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon hos kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen med SCENESSE og i en periode på tre måneder etterpå.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av afamelanotid hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn til utviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. SCENESSE skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide, som ikke bruker sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om afamelanotid eller noen av dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ingen kliniske data er tilgjengelige om bruken av afamelanotid hos ammende kvinner.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. SCENESSE skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data om effektene av afamelanotid på fertilitet. Studier på dyr har ikke vist noen skadelige effekter på fertilitet og reproduksjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Afamelanotid har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, spesielt innen 72 timer etter administrasjon. Etter administrasjon av dette legemidlet har det blitt rapportert om somnolens, fatigue, svimmelhet og kvalme. Pasientene bør ikke kjøre bil eller bruk maskiner i tilfelle de påvirkes av disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen er basert på samlet data fra kliniske studier med 425 pasienter. De hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme, som omkring 19 % av forsøkspersonene som fikk behandling med dette legemidlet, opplevde, og hodepine (20 %) og reaksjoner på implantasjonsstedet (21 %, hovedsakelig misfarging, smerter, hematom, erytem). I de fleste tilfellene ble disse bivirkningene rapportert som milde i alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert under kliniske studier utført med SCENESSE, er oppført i tabellen under etter MedDRA-organklasser og frekvenskonvensjon. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Influenza Øvre luftveisinfeksjon	Cystitt Follikulitt Gastrointestinal infeksjon Gastroenteritt	Candidainfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Melanocytisk nevus	Hemangiom	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Levkopeni

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Redusert appetitt Økt appetitt	Hyperkolesterolami
Psykiatriske lidelser			Nedtrykt humør inkludert depresjon Søvnløshet	Konfusjonell tilstand
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Migrene Somnolens	Balanseforstyrrelse Hyperestesi Letargi Parestesier Dårlig søvnkvalitet Presynkope Restless leg-syndrom Synkope	Dysgeusi Posttraumatisk hodepine
Øyesykdommer			Tørre øyne Øyesmerter Okulær hyperemi Fotofobi Presbyopi	Øyelokkødem
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpasjoner	Takykardi
Karsykdommer		Rødming Hetetokter	Hemoragi Hematom Hypertensjon	Diastolisk hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Tette bihuler	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Abdominale smerter inkludert andominalt ubehag Diaré Tannpine Oppkast	Abdominal distensjon Unormal avføring Dyspepsi Flatulens Gastroøsofageal reflukssykdom Gastritt Irritabel tarm-syndrom Smerter i tannkjøttet Oral hypoestesi Leppeopphovning	Uregelmessig avføring Cheilitt Misfarging av tannkjøtt Misfarging av leppe Leppeødem Tungemisfarging
Hud- og underhudssykdommer		Fregner Erytem Pigmentsykdom Pruritus Utslett, inkludert vesikulært utslett, erytematøst utslett, papuløst utslett og kløende utslett	Akne Kontaktdermatitt Tørr hud Eksem Endringer i hårfarge Hyperhidrose Neglpigmentering Papel Fotosensitivitetsreaksjon Leppepigmentering Postinflammatorisk pigmentendring Generell pruritus Brennende følelse i huden Misfarging av hud Hudeksfoliasjon Hyperpigmentering av	Lichen planus Vitiligo

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
			huden Hudhypopigmentering Hudirritasjon Hudlesjon Seborré Urticaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel- og skjelettsmerter, inkludert ryggsmertter, artralgi, smerter i ekstremiteter og smerter i lysken	Leddstivhet Muskelspasme Muskel- og skjelettstivhet Muskelsvakhet	Ubehag i lemmer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Ømme bryster Dysmenoré Uregelmessig menstruasjon	Redusert libido Menoragi Vaginal utflod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Fatigue Lidelser på implantasjonsstedet, inkludert blødning på implantasjonsstedet, misfarging på implantasjonsstedet, erytem på implantasjonsstedet, hematom på implantasjonsstedet, blødning på implantasjonsstedet, overfølsomhet på implantasjonsstedet, hypertrofi på implantasjonsstedet, indurasjon på implantasjonsstedet, irritasjon på implantasjonsstedet, masse på implantasjonsstedet, ødem på implantasjonsstedet, smerter på implantasjonsstedet, pruritus på implantasjonsstedet, reaksjon på implantasjonsstedet, hevelse på implantasjonsstedet, urticaria på implantasjonsstedet, vesikler på implantasjonsstedet, varme på implantasjonsstedet, influensalignende sykdom, inkludert	Frysninger Følelse av å være varm Forlenget virkning av legemiddel Malaise Perifert ødem Slimhinneødem	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
		hoste, tett nese, nasofaryngitt, orofaryngeal smerte, rhinitt Smerter Pyreksi		
Undersøkelser			Økt alaninaminotransferase Økt aspartataminotransferase Økt kreatinfosfokinase i blodet Økt blodsukker Redusert jern i blodet Blod i urinen Økt nivå av leverenzymmer Unormal leverfunksjonsstest Økte transaminaser	Økt diastolisk blodtrykk Redusert transferrinmetning Vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Fall Sår	Kvalme ved prosedyrer Sårkomplikasjon
Produktrelaterede feil og hendelser			Utstøtning av enhet	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen tilgjengelige data om symptomer eller behandling ved overdosering med afamelanotid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bløtgjøringsmidler og hudbeskyttende midler, hudbeskyttende midler mot UV-stråling for systemisk bruk, ATC-kode: D02BB02

Virkningsmekanisme

Afamelanotid er et syntetisk tridecapeptid og en strukturell analog av α -melanocytstimerende hormon (α -MSH). Afamelanotid er en melanokortinreseptoragonist som binder seg hovedsakelig til melanokortin-1-reseptoren (MC1R). Bindingen varer lenger enn til α -MSH. Dette kommer delvis fra afamelanotids resistens mot umiddelbar nedbrytning av serum eller proteolytiske enzymer (se pkt. 5.2). Det gjennomgår trolig hydrolyse innen kort tid. Farmakokinetikken og farmakodynamikken til metabolittene kjenner man ikke ennå.

Afamelanotid antas å imitere den endogene forbindelsens aktivitet ved å aktivere syntesen av eumelanin mediert av MC1R-reseptoren.

Eumelanin bidrar til fotobeskyttelse gjennom forskjellige mekanismer, inkludert:

- sterk bredspekterabsorpsjon av UV-lys og synlig lys der eumelanin fungerer som et filter
- antioksidantaktivitet via oppfangning av frie radikaler, og
- inaktivering av superoksidanion og økt tilgjengelighet av superoksid-dismutase for å redusere oksiderende stress.

Farmakodynamiske effekter

Administrering av afamelanotid kan derfor resultere i økt produksjon av eumelanin i huden til EPP-pasienten uavhengig av eksponeringen for sollys eller kunstig UV-lys. Dette kan ledsages av en formørking av hudpigmenteringen i områder med melanocytter som gradvis dempes med mindre et ytterligere implantat administreres.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det har blitt demonstrert at EPP-pasienter som får afamelanotid, hadde mer eksponering for direkte sollys (kl. 10:00 til 18:00) i løpet av studieperioden på 180 dager sammenlignet med placebomottakere ($p=0,044$; aritmetisk gjennomsnitt for afamelanotid: 115,6 t, median 64,9 t; gjennomsnitt for placebo, 60,6 t, median 40,8 t).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med SCENESSE i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved erytropoietisk protoporfyri (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dosebestemmende studier har ikke blitt utført.

Farmakokinetikken til afamelanotid har ikke blitt karakterisert fullt ut ennå, dvs. at distribusjon, metabolisme eller utskillelse ikke er klarlagt. Ingen farmakokinetisk informasjon er tilgjengelig om noen av dets metabolitter (aktive eller inaktive).

Halveringstiden er cirka 30 minutter.

Etter subkutan administrasjon av implantatet avgis mesteparten av virkestoffene innen de første 48 timene, og over 90 % avgis innen dag 5. Plasmanivået av afamelanotid opprettholdes over flere dager. I de fleste kliniske studiene var plasmanivået av afamelanotid under grensen for kvantifisering innen dag 10. Implantatet absorberes av kroppen i løpet av 50 til 60 dager etter administrasjon.

Data vedrørende mulige interaksjoner eller effekter hos spesielle populasjoner, f.eks. hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, er ikke tilgjengelig.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering var de eneste relevante funnene en økning i melaninpigmentering hos hunder, noe som er i overensstemmelse med virkestoffets farmakologiske aktivitet. Denne effekten ble kun observert ved eksponeringsnivåer som er omkring 8 ganger høyere enn eksponering for mennesker. Inflammasjon ble observert i pinealøyet hos rotte. Dette funnet anses ikke som relevant for sikkerhet hos mennesker ettersom mennesker ikke har et pinealøye.

I en fertilitetsstudie ble det ikke observert noen effekter på reproduksjonsfunksjonen hos Sprague-Dawley-rotter (hanner og hunner) etter subkutan administrering av afamelanotid. En studie av Sprague-Dawley-rotter viste ingen bivirkninger på embryoføtal utvikling ved eksponeringer omkring 135 ganger høyere enn human eksponering (basert på C_{max}). I en annen studie av embryoføtal utvikling hos Lister-Hooded-rotter oppnådde man ikke tilstrekkelig eksponering. Pre- og postnatal utvikling av Sprague-Dawley-rotter ble ikke påvirket ved eksponeringer omkring 135 ganger høyere enn human eksponering (basert på C_{max}).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Poly(DL-laktid-koglykolid)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfaget hetteglass av type I med en PTFE-belagt gummipropp.
Pakke med ett hetteglass som inneholder ett implantat.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se pkt. 4.2 for instruksjoner vedrørende korrekt administrasjon og klargjøring.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CLINUVEL EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/969/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 desember 2014

Dato for siste fornyelse: 19 november 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

CLINUVEL EUROPE LIMITED
Alexandra House
The Sweepstakes
Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset foreskriving (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Informasjons- og opplæringsprogram for leger

Før lansering av SCENESSE i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen være enig med ansvarlige nasjonale myndigheter om innholdet og formatet i informasjonspakken, inkludert kommunikasjonsmedium, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også bli enig om detaljene rundt programmet for kontrollert tilgang for å sikre at SCENESSE kun distribueres til sentre der legene har mottatt informasjonsmaterialet og har fått opplæring.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell som er forventet å bruke produktet i hvert medlemsland der SCENESSE markedsføres, blir gitt følgende informasjonspakke og opplæring:

- Preparatomtale,
- Personlig opplæringsmateriell,
- Opplæringsvideo,
- Registerinformasjonsark.

Det personlige opplæringsmateriellet, inkludert opplæringsvideoen, skal inneholde følgende nøkkelmeldinger:

- Demonstrasjon av korrekt innføringsteknikk som uthever tiltakene det er nødvendig å ta for å sikre at implantatet ikke blir skadet under bruk.
- Viktigheten av å opprettholde aseptiske forhold.
- Metoder for å forhindre eller minimere innføringsfeil og reaksjoner på innføringsstedet.

Registerinformasjonsarket skal inneholde følgende nøkkelmeldinger:

- Viktigheten av å rekruttere og melde inn pasienter i EU-registeret,
- Hvordan du får tilgang til og bruker EU-registeret.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>Retrospektiv diagramgjennomgangsstudie</p> <p>Innehaver av markedsføringstillatelsen skal utføre en retrospektiv studie som sammenligner langsiktige sikkerhetsdata og utfallsendepunkter hos pasienter som får og ikke får SCENESSE, eller som har seponert bruk av SCENESSE.</p> <p>Det andre primære formålet med studien skal være vurderingen av overholdelsen av risikominimeringsanbefalinger og programmet or kontrollert tilgang for pasienter som får SCENESSE.</p>	<p>Endelig rapport: 6 år etter godkjenning.</p>

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER
AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ
SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>Sykdomsregister</p> <p>Før lansering i medlemslandene skal innehaver av markedsføringstillatelsen etablere et sykdomsregister for å innhente langsiktig sikkerhetsdata og utfallsendepunkter hos pasienter med EPP. Registret skal innhente data fra både pasienter og leger.</p>	<p>Protokollutkast skal sendes inn 2 måneder etter tilbakemelding om den europeiske kommisjons avgjørelse</p> <p>Overgangsrapporter: årlig innsendelse.</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

SCENESSE 16 mg implantat
afamelanotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert implantat inneholder 16 mg afamelanotid (som acetat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Poly(DL-laktid-ko-glykolid).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 implantat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CLINUVEL EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/969/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

SCENESSE 16 mg implantat
afamelanotid
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 implantat

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

SCENESSE 16 mg implantat afamelanotid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SCENESSE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får SCENESSE
3. Hvordan SCENESSE gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan SCENESSE oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SCENESSE er og hva det brukes mot

SCENESSE inneholder virkestoffet afamelanotid (som acetat). Afamelanotid er en syntetisk form av et hormon i kroppen som heter alfa-melanocytstimulerende hormon (α -MSH). Afamelanotid virker på lignende måte som det naturlige hormonet ved at det får hudcellene til å produsere eumelanin som er et brunsvart, melaninlignende pigment i kroppen.

Afamelanotid brukes for å øke toleransen for sollys hos voksne med en bekreftet diagnose av erythropoietisk protoporfyri (EPP). EPP er en lidelse der pasientene har økt følsomhet overfor sollys, noe som kan forårsake skadelige effekter, for eksempel smerter eller forbrenning. Ved å øke mengden eumelanin kan SCENESSE bidra til å forsinke smerter som følge av hudens fotosensitivitet (følsomhet for sollys).

2. Hva du må vite før du får SCENESSE

Bruk ikke SCENESSE

- dersom du er allergisk overfor afamelanotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du har problemer med leveren
- dersom du har problemer med nyrene

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får SCENESSE dersom du noen gang har hatt:

- hjerteproblemer eller alvorlige pustevansker
- mage- og tarmproblemer
- diabetes
- Cushings sykdom (en hormonlidelse der kroppen produserer for mye av hormonet kortisol)

- Addison's sykdom (en sykdom i binyrene som forårsaker mangel av visse hormoner)
- Peutz-Jeghers-syndrom (en lidelse som forårsaker blokkering av tarmen og der hendene, fotsålene og overflaten av leppene kan få brune fregner)
- epilepsi (eller har blitt fortalt at du er i faresonen for å få anfall)
- anemi (lavt antall røde blodceller i blodet)
- melanom (en aggressiv form for hudkreft), inkludert in-situ-melanom, f.eks. lentigo maligna; eller dersom du har visse arvelige sykdommer som øker risikoen for å utvikle melanom.
- hudkreft av typene basalt cellekarsinom eller plateepitelkarsinom (inkludert karsinom *in situ*, f.eks. Bowens sykdom), Merkel-cellekarsinom eller andre maligne eller premaligne hudproblemer.

Snakk med lege før du får SCENESSE hvis du er over 70 år gammel.

Hvis du noen gang har hatt noen av disse lidelsene, må legen din kanskje overvåke deg enda nøyer under behandlingen.

Beskyttelse mot solen

Fortsett med den solbeskyttelsen du normalt bruker for å håndtere EPP-en din og i henhold til hudtypen din (følsomhet for UV-lys). Husk at økt eksponering for UV-lys vil bidra til utvikling av hudkreft.

Undersøkelse av huden

Ettersom dette legemidlet øker eumelanin, vil huden hos de fleste pasientene som behandles, bli mørkere. Dette er en forventet respons på dette legemidlet, og formørkningen vil langsomt forsvinne med mindre det brukes et nytt implantat.

Legen din må kontrollere huden din regelmessig (hele kroppen) med tanke på endringer i føflekker (f.eks. formørkning) eller andre hudabnormiteter. Det anbefales at dette utføres hver 6. måned.

Informér legen din om nye eller endrede hudabnormiteter. Få en tidligere avtale med porfyrisesialisten hvis pigmenterte lesjoner, som føflekker, vokser eller hvis det dukker opp andre voksende, væskende, plakk-lignende, vortelignende eller sår-lignende lesjoner som ikke forsvinner. Det kan være nødvendig med en henvisning til en hudspesialist.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år fordi ingen tester har blitt utført i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og SCENESSE

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Si ifra til legen din dersom du tar antikoagulerende legemidler som brukes til å forhindre blodpropper. Dette kan omfatte warfarin, acetylsalisylsyre (et stoff som finnes i mange legemidler som brukes for å lindre smerte og senke feber eller å forhindre koagulering av blodet) og en gruppe legemidler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er), som brukes for å behandle vanlige lidelser som artritt, hodepiner, lett feber, revmatisme og sår hals. Dette er fordi pasienter som tar slike legemidler kan oppleve økt tendens til blodutredelser eller blødning på implantasjonsstedet.

Graviditet og amming

Dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må du ikke ta SCENESSE ettersom det er ukjent hvordan det vil påvirke det ufødte barnet eller det ammende barnet.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon, for eksempel oralt prevensjonsmiddel (piller), pessar pluss sæddrepende middel, intrauterin enhet (også kalt spiral), under behandlingen og i tre måneder etter den siste SCENESSE-implantasjonen.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er en risiko for å føle seg søvnig og trett ved bruk av dette legemidlet, spesielt de første 3 døgn etter administrasjon. Dersom du opplever dette, må du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner. Dersom søvnigheten vedvarer, bør du snakke med legen din.

3. Hvordan du bruker SCENESSE

Implantatet vil bli satt inn av en lege som har fått opplæring i administrasjonsprosedyren. Legen vil avgjøre hva som er det best egnede tidspunktet og det beste stedet for innsetting av implantatet er, sammen med deg.

Det injiseres ett implantat hver annen måned i løpet av vår- og sommermånedene. Tre implantater per år anbefales avhengig av hvor langvarig effekt som er nødvendig. Dette antallet skal imidlertid ikke overskride 4 per år.

Implantatet gis som en injeksjon under huden ved hjelp av et kateterrør og en nål (subkutan bruk). Før dette legemidlet settes inn, kan det hende at legen velger å gi deg lokalbedøvelse for å bedøve området implantatet skal settes inn i. Implantatet føres direkte inn under hudfoldene på midjen din eller magen, i det området som kalles den øvre delen av tarmbenskammen.

På slutten av innsettingsprosedyren kan det hende at du føler implantatet under huden. Etter hvert vil implantatet bli absorbert av kroppen. Dette vil skje innen 50 til 60 dager etter implantasjon.

Dersom du opplever ubehag eller er bekymret, kan du snakke med legen din. Implantatet kan fjernes ved hjelp av en enkel kirurgisk prosedyre om nødvendig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De følgende bivirkningene anses å være:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- hodepine

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- influensa, øvre luftveisinfeksjon (forkjølelse)
- generelle endringer i huden, inkludert formørking av fregner og føflekker
- utslett med små blemmer, kløe, utslett, rødt utslett, kløende utslett
- svimmelhet, søvnighet og migrene (kraftig hodepine)
- hetetokter, rødming, følelse av å være varm og rød hud
- abdominalsmerter (magesmerter), tannpine, diaré og oppkast
- smerter i armer og bein, smerter eller svakhet i muskler og skjelett, rygg smerter
- utmattelse (trettthet), smerter, feber, reaksjoner på implantasjonsstedet, for eksempel smerte, blodutredelse, hevelse, blødning, kløe og endret farge på den overliggende huden, influensalignende sykdom, hoste, tettnese, betent nese og hals

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer):

- urinveisinfeksjon, betent hårsekk, infeksjon i magen og tarmene
- overfølsomhet
- redusert eller økt appetitt
- nedtrykt humør, inkludert depresjon, søvnløshet, dårlig søvnkvalitet
- besvimelse, følelse av å besvime, svakhet, ubehag i beina, balanseproblemer
- tørre øyet, smerter i øyet, røde øyne, vanskeligheter med å fokusere på gjenstander, lyssensitive øyne, ringing i ørene
- hjerteklapp, blodutredelse, blødning, høyt blodtrykk
- tette bihuler
- betent mage og tarmer, halsbrann, irritabel tarm, luft i magen, leppeopphovning, redusert følelse i munnen, smerter i tannkjøtt,
- akne (kviser), eksem, rød hevelse på huden, tørr hud, endringer i hårfarge, overdreven svetting, pigmentering i neglene, forandret farge på leppene, hudavskalling, brennende følelse på huden, endringer i hudfarge, tap av farge, fet hud, elveblest
- leddstivhet, stivhet i muskler og skjelett, plutselige muskelsammentrekninger, støle muskler
- ømme bryster, uregelmessig menstruasjon, smertefull menstruasjon
- frysninger, følelse av å være varm, forlenget virkning av legemiddel, sykdomsfølelse, hevelse i beina eller hender
- unormale leverfunksjonstester, redusert jernbinding, økt sukkernivå, redusert nivå av jern i blodet, blod i urin
- fall og sårkomplikasjoner
- utstøtning av enhet

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer):

- soppinfeksjon
- redusert antall hvite blodceller
- økt kolesterol
- forvirring, hodepine etter skade, unormal smakssans
- hovne øyelokk
- rask hjerterytme
- uregelmessig avføring, betente lepper, misfarget tannkjøtt, lepper og tunge
- røde eller brunaktige klumper på huden (kalles «Lichen planus»), vitiligo
- kraftig, langvarig menstruasjon, utflod fra vagina, redusert sexlyst
- økt kroppsvekt
- sårkomplikasjon, kvalme etter innføring av implantat

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Dette gjelder alle mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan SCENESSE oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og ytteresken. Legen din vil kontrollere utløpsdatoen før implantatet brukes.

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C)

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SCENESSE

- Virkestoff er afamelanotid. Ett implantat inneholder 16 mg afamelanotid (som acetat).
- Andre innholdsstoffer er poly (D,L-laktid-ko-glykolid).

Hvordan SCENESSE ser ut og innholdet i pakningen

Implantatet er en fast, hvit til off-white stav som er omkring 1,7 cm lang og 1,5 mm i diameter, i et ravfarget hetteglass forseglet med en PTFE-belagt gummipropp. Pakningsstørrelse med ett hetteglass som inneholder ett implantat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

CLINUVEL EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tlf: +353 1513 4932
mail@clinovel.com

Tilvirker

CLINUVEL EUROPE LIMITED
Alexandra House
The Sweepstakes
Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent, av vitenskapelige grunner og av etiske grunner.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrasjonsmåte

SCENESSE administreres subkutant under aseptiske forhold som beskrevet nedenfor. Administrasjonen skal utføres av en lege som er opplært og anerkjent av innehaver av markedsføringstillatelsen i å administrere implantatet.

Bruksanvisning

- Ta det emballerte implantatet ut av kjøleskapet, og la legemidlet nå romtemperatur.
- Få pasienten til å sitte i en komfortabel stilling eller ligge på ryggen med overkroppen lett hevet.
- Desinfiser huden over den øvre delen av tarmbenskammen.
- Bedøv innføringsområdet dersom det anses som nødvendig og i samråd med pasienten.
- Velg et kateter på 14 G (1,6 mm innvendig diameter) med nål.
- Avmerk 1,5 til 2 cm på kateterskaftet ved å bruke kirurgisk blekk.
- Hold kateteret ved basen og ved bruk av steril teknikk klypes og holdes hudfolden kranielt for eller overliggende for den øvre delen av pasientens tarmbenskam med to fingre.
- Med nålens skråkant vendt opp føres katetret lateralt 1,5 til 2 cm inn i underhudslaget (ved en vinkel på 30 til 45 grader mot hudoverflaten i en kontinuerlig, flytende bevegelse).
- Med katetret på plass tas implantatet aseptisk ut av hetteglasset.
- Før nålen ut av katetret ved å bruke steril teknikk.
- Overfør implantatet til katetrets utløp.
- Bruk en egnet enhet (for eksempel en stilet) til varsomt å dytte implantatet ned hele lengden av katetret.
- Bruk noe trykk på innføringsområdet med fingeren mens stiletten og katetret fjernes.
- Kontroller innføringen av implantatet ved å palpatere huden med underhuden kranialt for / overliggende for den øvre delen av tarmbenskammen til implantatet blir funnet. Kontroller alltid tilstedeværelsen av implantatet hvis det er tvil om hvor det er. Kontroller om implantatet ble med katetret tilbake. Hvis implantatet ikke ble administrert under prosedyretrinnene beskrevet over, skal implantatet kastes og et nytt implantat skal administreres. Ikke administrer et nytt implantat med mindre det har blitt utvetydig bekreftet at det første implantatet ikke har blitt innført.
- Bruk et lett trykk når injeksjonsstedet forbindes.
- Observer pasienten i 30 minutter for å sikre at du vil legge merke til det om pasienten utvikler en allergisk reaksjon (akutt type).

Implantatet kan fjernes kirurgisk om nødvendig.