

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 (sob a forma de acetato).
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 que tenha sido capacitado 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 de doentes com compromisso renal ou hepático, ver secções 4.3 e 5.2

População idosa

Devido aos dados limitados com o tratamento de doentes idosos, a utilização de afamelanotido não é recomendada (ver secção 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.

Modo de administração

Via subcutânea.

Instruções de utilização

- Retire o implante embalado do frigorífico e deixe o medicamento atingir a 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 juntamente com a hipoderme 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 de pressão no local da injeção. 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

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 rotineiramente por cada doente para controlar a sua fotossensibilidade relacionada com a PPE e de acordo com o tipo de pele (escala de 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 dermatológico regular de 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 dermatológicos totais de corpo inteiro realizados anualmente destinam-se a:

- detetar precocemente quaisquer cancros da pele e os seus precursores induzidos pela exposição à 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 afamelanotido. 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;
- 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 do 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 (inclusivamente carcinoma *in situ* como, por exemplo, doença de Bowen), carcinoma de células de Merkel ou outras lesões da pele malignas ou pré-malignas.

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).

Idosos

Na medida em que são limitados os dados disponíveis no tratamento dos idosos, o afamelanotido 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.

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 meia-vida 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 têm de 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.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade do desenvolvimento (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

SCENESSE não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o afamelanotido ou qualquer um dos seus metabolitos são excretados no leite humano.

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 não deve ser utilizado 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

Os efeitos do afamelanotido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados, 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 brandas em termos de gravidade.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos realizados com o afamelanotido 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Infeções e infestações		Gripe Infeção do trato respiratório superior	Cistite Foliculite Infeção gastrointestinal Gastroenterite	Infeção por <i>Candida</i>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Nevo melanocítico	Hemangioma	
Doenças do sangue e do sistema linfático				Leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Redução do apetite Aumento do apetite	Hipercolesterolemia
Perturbações do foro psiquiátrico			Humor deprimido, incluindo depressão Insónias	Estado confusional
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tonturas Enxaqueca Sonolência	Perturbação do equilíbrio Hiperestesia Letargia Parestesia Sono de má qualidade Pré-síncope Síndrome das pernas inquietas Síncope	Disgeusia Cefaleia pós-traumática
Afeções oculares			Secura ocular Dor ocular Hiperemia ocular Fotofobia Presbiopia	Edema da pálpebra
Afeções do ouvido e do labirinto			Zumbidos	
Cardiopatias			Palpitações	Taquicardia
Vasculopatias		Rubor Afrontamentos	Hemorragia Hematoma Hipertensão	Hipertensão diastólica
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Congestão dos seios nasais	
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Dor abdominal, incluindo desconforto	Distensão abdominal Perturbações da defecação	Irregularidades na evacuação intestinal

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
		abdominal Diarreia Dor de dentes Vômitos	Dispepsia Flatulência Doença de refluxo gastroesofágico Gastrite Síndrome do intestino irritável Dor nas gengivas Hipoestesia oral Tumefação labial	Queilite Descoloração das gengivas Descoloração dos lábios Edema labial Descoloração da língua
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Efélides Eritema Distúrbio de pigmentação Prurido Erupção cutânea, incluindo erupção cutânea vesicular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular e erupção cutânea pruriginosa	Acne Dermatite de contacto Pele seca Eczema Alterações da cor do cabelo Hiperhidrose Pigmentação das unhas Pápula Pigmentação labial Reação de fotossensibilidade Alteração pós-inflamatória da pigmentação Prurido generalizado Sensação de ardor na pele Descoloração da pele Esfoliação da pele Hiperpigmentação da pele Hipopigmentação da pele Irritação cutânea Lesão cutânea Seborreia Urticária	Líquen plano Vitiligo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética, incluindo dorsalgia, artralgia, dor nas extremidades e dor nas virilhas	Rigidez articular Espasmos musculares Rigidez musculoesquelética Fraqueza muscular	Desconforto nos membros
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Sensibilidade mamária Dismenorreia Irregularidades menstruais	Diminuição da libido Menorragia Corrimento vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia Fadiga Perturbações do local do implante,	Arrepios Sensação de calor Ressaca Mal-estar geral Edema periférico Edema das mucosas	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
		<p>incluindo equimose no local do implante, descoloração no local do implante, eritema no local do implante, hematoma do local do implante, hemorragia no local do implante, hipersensibilidade no local do implante, hipertrofia no local do implante, induração no local do implante, irritação no local do implante, massa no local do implante, edema no local do implante, dor no local do implante, prurido no local do implante, reação no local do implante, tumefação no local do implante, urticária no local do implante, vesículas no local do implante, sensação de calor no local do implante</p> <p>Doença tipo gripal, incluindo tosse, congestão nasal, nasofaringite, dor orofaríngea, rinite</p> <p>Dor Pirexia</p>		
Exames complementares de diagnóstico			<p>Aumento dos níveis de alanina aminotransferase Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase Aumento dos níveis de creatinaquinase no sangue Aumento dos níveis de glicose no sangue Diminuição dos níveis de ferro no sangue Presença de sangue na urina</p>	<p>Aumento da tensão arterial diastólica Diminuição da saturação da transferrina Aumento do peso</p>

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
			Aumento das enzimas hepáticas Prova da função hepática anormal Aumento das transaminases	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Queda Ferida	Náuseas associadas ao procedimento Complicação da ferida
Problemas relacionados com o medicamento			Expulsão do dispositivo	

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 sistémico, 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 enzimas do soro ou proteolíticas (ver secção 5.2). 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 imite 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 afamelanotido 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 afamelanotido: 115,6 h, mediana de 69,4 h; placebo: média de 60,6 h, mediana de 40,8 h).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos com SCENESSE em um ou mais subgrupos da população pediátrica com protoporfiria eritropoiética (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível 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 informações farmacocinéticas disponíveis sobre quaisquer um dos seus metabolitos (ativos ou inativos).

A semivida é de aproximadamente 30 minutos.

Após a administração subcutânea do implante, a maior parte da substância ativa é libertada nas primeiras 48 horas, com mais de 90 % libertada até o Dia 5. Os níveis plasmáticos do afamelanotido são mantidos ao longo de vários dias. Na maioria dos estudos clínicos, os níveis plasmáticos de afamelanotido eram inferiores ao limite de quantificação no Dia 10. O implante é absorvido pelo organismo num período de 50 a 60 dias após a administração.

Não existem dados disponíveis 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 feminino após a aplicação subcutânea do afamelanotido. Um estudo realizado em ratos Sprague-Dawley não demonstrou efeitos adversos no desenvolvimento embrionário fetal.

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 à 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 EUROPE LIMITED

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

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: 22 de dezembro de 2014

Data da última renovação: 19 de novembro de 2019

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(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 que sejam 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)

- **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, conterà 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.

- **Obrigações 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 ScenesseSCENESSE.	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 EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma aprovação 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 concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
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.	Protocolo provisório a ser apresentado dois meses após a notificação da decisão da Comissão Europeia Relatórios intercalares: submissão anual.

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 (sob a forma de acetato).

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

EXP

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 EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D04 T380
Irlanda

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

EU/1/14/969/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**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

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 implante

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

SCENESSE 16 mg implante afamelanotido

▼ Este medicamento está sujeito à monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis possíveis
5. Como conservar SCENESSE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é SCENESSE e para que é utilizado

SCENESSE contém a substância ativa afamelanotido (sob a forma de acetato). 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 protoporfiria 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 receber 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 do fígado,
- se tem problemas dos rins.

Advertências e precauções

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

- problemas do coração ou problemas respiratórios graves;
- problemas gastrointestinais;

- 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 receber 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 contraceutivo 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 indesejáveis possíveis

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

Os seguintes efeitos indesejáveis são considerados:

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

- náuseas (sensação de enjoo),
- dor de cabeça,

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

- gripe, infecção das vias respiratórias superiores (constipações),
- alterações gerais na pele, incluindo escurecimento de sardas e verrugas,
- erupção na pele com pequenas bolhas, comichão, erupção na pele, erupção na pele com vermelhidão, erupção na pele com comichão,
- tonturas, sonolência e enxaquecas (dor de cabeça muito forte),
- rubor quente, afrontamentos, sensação de calor e vermelhidão da pele,
- dor abdominal (de barriga), dor de dentes, diarreia e vômitos,
- dor nos braços e pernas, dor ou fraqueza nos músculos e ossos, dor nas costas,
- fadiga, dor, febre reações no local do implante, incluindo dor, nódulos negros, inchaço, sangramento, comichão e alterações da cor da pele que fica por cima, doença de tipo gripal, tosse, nariz entupido, nariz e garganta inflamados.

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

- infecção das vias urinárias, folículo capilar infetado, infecção do estômago e intestinos,
- hipersensibilidade,
- aumento ou diminuição do apetite,
- humor deprimido, incluindo depressão, incapacidade de dormir, sono de má qualidade,
- desmaios, sensação de desmaio, fraqueza, incapacidade de manter as pernas confortáveis, perturbação do equilíbrio,
- olho seco, dor no olho, olhos vermelhos, dificuldade em focar objetos, sensibilidade dos olhos à luz, campainhas nos ouvidos,
- palpitações, nódulos negros, sangramento, tensão arterial elevada,
- seios nasais bloqueados,
- estômago e intestinos inflamados, azia, síndrome do intestino irritável, gases, inchaço dos lábios, redução do sentido do tato na boca, dor nas gengivas,
- acne, eczema, inchaço vermelho da pele, pele seca, alterações da cor da pele, transpiração excessiva, pigmentação nas unhas, coloração dos lábios, descamação da pele, sensação de ardor na pele, alterações da cor da pele, incluindo perda de cor, pele oleosa, urticária,
- rigidez nas articulações, rigidez muscular e dos ossos, contração muscular súbita, músculos doridos,
- sensibilidade ao toque mamária, períodos menstruais irregulares, períodos dolorosos,
- arrepios, sensação de calor, ressaca, mal-estar geral, inchaço das pernas ou mãos,
- análises da função hepática anormais, diminuição da ligação do ferro, aumento do nível de açúcar, diminuição do nível de ferro no sangue, sangue na urina,
- queda e ferida,
- expulsão do dispositivo.

Raros (podem afetar até 1 doente em cada 1.000):

- infecção fúngica,
- diminuição da contagem de glóbulos brancos,
- aumento do nível de colesterol,
- confusão, dor de cabeça após lesão, sensação anormal do paladar,
- pálpebras inchadas,
- ritmo cardíaco acelerado,
- movimentos intestinais irregulares, lábios inflamados, descoloração das gengivas, lábios e língua,
- nódulos vermelhos ou acastanhados na pele (o chamado “líquen plano”), vitiligo,
- períodos menstruais prolongados e intensos, corrimento vaginal, diminuição do desejo sexual,
- aumento do peso corporal,
- complicações da ferida, náuseas após a inserção do implante.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do

sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 (sob a forma de acetato).
- 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 EUROPE LIMITED
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda
Tel.: +353 1513 4932
mail@clinuvel.com

Fabricante

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

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, por razões científicas e por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, 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 *links* 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 atingir a 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 asséptica.
- 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 juntamente com a hipoderme 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 de pressão no local da injeção.
- 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.