

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 secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Susvimo 100 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 100 mg de ranibizumab*.

Cada frasco contém 39,5 mg de ranibizumab em 0,395 ml de solução. Isto fornece um volume de enchimento de 0,1 ml, que é necessário para administrar uma dose única de 0,02 ml de solução contendo 2 mg de ranibizumab no implante ocular Contivue.

*Ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado produzido no vetor de expressão de *E. coli* por tecnologia padrão de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada 0,02 ml de solução contém 0,002 mg de polissorbato 20.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Susvimo está indicado em doentes adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida), que tenham atingido uma estabilização da doença após resposta anterior ao tratamento intravítreo com um medicamento inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Susvimo destina-se apenas a libertação contínua no vítreo através do implante Contivue. O procedimento de enchimento inicial e colocação do implante e o procedimento de remoção do implante devem ser realizados num ambiente de bloco operatório por um oftalmologista com experiência em cirurgia vitreoretiniana e com formação nos procedimentos relacionados com o implante. O procedimento de recarga do implante deve ser realizado em ambulatório, sob condições assépticas rigorosas, por um oftalmologista com formação no procedimento de recarga do implante.

Seleção de doentes

O tratamento com Susvimo é iniciado quando a estabilidade da doença após o medicamento anti-VEGF intravítreo é alcançada, conforme determinado pelo médico assistente com base em parâmetros anatómicos e/ou visuais.

Posologia

A dose recomendada de Susvimo é de 2 mg (0,02 ml) administrada através do implante Contivue com procedimentos de recarga administrados a cada 24 semanas (aproximadamente 6 meses).

Susvimo não deve ser substituído por outras formulações de ranibizumab.

Administração suplementar com injeção intravítrea de ranibizumab

Pode ser administrado tratamento suplementar com injeção intravítrea de ranibizumab de 0,5 mg (10 mg/ml) no olho afetado com o implante Contivue no local, se clinicamente necessário, com base na diminuição ou redução significativa da acuidade visual e/ou agravamento extensivo dos parâmetros anatómicos, para reduzir o risco de défice visual (ver secção 5.1).

Consulte a informação completa do medicamento para a injeção intravítrea de ranibizumab de 0,5 mg (10 mg/ml).

Duração do tratamento

A duração do tratamento com Susvimo deve ser determinada pelo médico e deve ser baseada na atividade da doença, conforme avaliado pela acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos. Se, na opinião do médico, os parâmetros visuais e anatómicos indicarem que o doente já não está a beneficiar da continuação do tratamento, os procedimentos de recarga de Susvimo podem ser descontinuados. O implante Contivue pode ser removido do olho se considerado clinicamente necessário pelo médico.

Remoção do implante e reimplantação

A remoção do implante pode ser realizada de acordo com o critério do médico, se o benefício da remoção for considerado superior aos riscos do procedimento. A decisão deve seguir-se a uma discussão abrangente entre o médico e o doente sobre os riscos oculares associados à realização de um procedimento de remoção do implante. Os benefícios e riscos de manter, remover ou extrair e substituir um implante não estão bem caracterizados. Consulte as instruções de utilização do procedimento de remoção do implante do fabricante do dispositivo.

Interrupções da administração (recarga)

Para interrupções da administração (recarga) relacionadas com reações adversas, consulte a Tabela 1. Após uma interrupção da recarga, um procedimento de recarga só deve ser realizado após a resolução da reação adversa.

Tabela 1 Interrupções da administração (recarga) devido a reações adversas

Reação adversa	Interrupções da administração
Inflamação intraocular $\geq 2+$ células ou exacerbação	Suspender a administração (recarga) até resolução da reação adversa
Reações adversas que ameaçam a visão*	
Infeções locais de qualquer um dos olhos	
Endoftalmite infecciosa	
Infeção sistémica grave	Suspenda a administração (recarga) e considere a remoção do implante se forem detetados danos visíveis no implante que possam comprometer a sua funcionalidade ou colocar o olho em risco de complicações (por exemplo, deslocamento do septo para o corpo do implante [ver secção 4.4]).
Dano observado no implante	
	Consulte a secção 6.6 e as instruções de utilização do procedimento de remoção do implante do fabricante do dispositivo.

* Os acontecimentos são considerados ameaçadores da visão se forem graves e estiverem associados a défice visual inexplicado de ≥ 30 letras na melhor acuidade visual corrigida (MAVC) com duração superior a uma hora, necessitarem de intervenção cirúrgica para prevenir défice visual permanente e/ou estiverem associados a inflamação intraocular grave.

Doses em atraso ou em falta (recarga)

Se falhar uma dose planeada (recarga) de Susvimo, esta deve ser administrada logo que possível e o procedimento de recarga subsequente deve ser realizado 24 semanas (aproximadamente 6 meses) daí em diante.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Susvimo na população pediátrica no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).

Modo de administração

Susvimo consiste num frasco para injetáveis de dose única para utilização intravítrea apenas com o implante Contivue.

Para prevenir erros de medicação, é importante verificar os rótulos para garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Susvimo.

Susvimo deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e alteração da cor antes da administração (ver secção 6.6).

Não administre Susvimo por qualquer outra via que não seja o implante Contivue (por ex., não se destina a injeção intravítrea em bólus).

Os procedimentos de enchimento inicial e colocação do implante, bem como de recarga, devem ser realizados com anestesia adequada em condições assépticas para minimizar o risco de infecção intraocular, de acordo com o padrão de cuidados.

Procedimento de enchimento inicial e colocação do implante

Durante o procedimento de enchimento inicial e colocação do implante, é utilizada uma seringa com ponta Luer Lock de 1 ml (não incluída) para retirar todo o medicamento do frasco para injetáveis através de uma agulha de transferência. É então expelido ar da seringa, e a agulha de transferência é removida. A agulha de enchimento inicial (tampa azul) é depois fixada à seringa e utilizada para encher o implante com 0,02 ml de solução injetável de Susvimo (ranibizumab) imediatamente antes da inserção do implante. Uma vez cheio, o implante é inserido no olho através da *pars plana*.

Procedimento de recarga do implante

O implante Contivue é recarregado com 0,02 ml de solução injetável de Susvimo (ranibizumab) de substituição por meio de uma administração através do septo do implante, que está coberto pela conjuntiva e pela cápsula de Tenon. É utilizada uma seringa com ponta Luer Lock de 1 ml (não incluída) para retirar todo o medicamento do frasco para injetáveis através de uma agulha de transferência. É então expelido ar da seringa, e a agulha de transferência é removida. A agulha de recarga (tampa transparente) é fixada à seringa e a haste do êmbolo é empurrada até todo o ar ser expelido da seringa e a dose é ajustada para 0,1 ml. A agulha de recarga é então inserida no implante para trocar o seu conteúdo por Susvimo (ranibizumab) de substituição.

Leia e consulte as instruções de utilização do procedimento de enchimento inicial e colocação do implante, recarga e remoção do implante do fabricante antes de encher pela primeira vez, colocar, recarregar ou remover o implante Contivue.

Para instruções acerca da preparação antes da administração e eliminação, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas.

Inflamação intraocular ativa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Materiais educacionais

Todos os médicos que se espera que prescrevam Susvimo devem assegurar que receberam e estão familiarizados com o guia para os médicos. Os médicos devem explicar e discutir com o doente os benefícios e riscos da terapêutica com Susvimo e fornecer-lhe materiais educacionais.

Tratamento bilateral

Em ensaios clínicos, a maioria dos doentes com degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) no olho contralateral recebeu tratamento com uma injeção intravítrea de anti-VEGF e um número limitado de doentes recebeu Susvimo no olho contralateral. Devido ao pequeno número de doentes tratados bilateralmente com Susvimo até à data, a segurança e eficácia de Susvimo administrado em ambos os olhos não foram estabelecidas.

Reações adversas do implante e dos procedimentos relacionados com o implante

O implante e/ou procedimentos relacionados com o implante foram associados a hemorragia no vítreo, vesícula conjuntival/derrame da vesícula, erosão conjuntival, retração da conjuntiva, endoftalmite, rutura da retina e descolamento da retina, catarata traumática, deslocamento do dispositivo (implante), deslocamento do septo e inflamação intraocular pós-cirúrgica. Todas estas reações adversas foram notificadas durante os ensaios clínicos (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos a notificar sem demora sinais ou sintomas, se existentes, que possam ser associados a estes acontecimentos. Em alguns casos, estes acontecimentos podem apresentar-se de forma assintomática. O implante e o tecido sobre a flange do implante devem ser cuidadosamente examinados após os procedimentos de enchimento inicial e implante e recarga do implante para permitir uma intervenção médica ou cirúrgica precoce, conforme necessário.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo para o procedimento inicial de enchimento e colocação do implante, o procedimento de recarga e o procedimento de remoção do implante para minimizar os riscos relacionados com os procedimentos.

Os doentes devem ser instruídos a não pressionar o olho, esfregar o olho ou tocar na área do olho onde o implante está localizado durante 30 dias após a colocação do implante e durante 7 dias após a recarga.

Após um procedimento de colocação do implante ou remoção do implante, o doente deve usar uma proteção ocular e deve ser instruído a não remover a proteção ocular até que o seu médico o aconselhe (ver secção 4.7). Os doentes devem usar a proteção ocular ao deitar durante pelo menos 7 noites após a cirurgia.

Hemorragia no vítreo

A hemorragia no vítreo pode resultar em perda temporária da visão. Pode ser necessária uma vitrectomia em caso de hemorragia no vítreo não resolvida (ver secção 4.2).

Os doentes a fazer medicação antitrombótica (por exemplo, anticoagulantes orais, ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides) podem apresentar um aumento do risco de hemorragia no vítreo. Recomenda-se que a medicação antitrombótica seja temporariamente interrompida antes do procedimento de inserção do implante.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, ablação a laser adequada da pars plana, cauterização escleral) para minimizar os riscos de hemorragia no vítreo.

Vesícula conjuntival/derrame da vesícula

Uma vesícula conjuntival/derrame da vesícula é uma elevação encapsulada da conjuntiva acima da flange do implante, que pode ser secundária a espessamento ou fluido subconjuntival. As vesículas conjuntivais/derrames da vesícula podem necessitar de tratamento cirúrgico e/ou médico adicional para evitar complicações adicionais, especialmente se o septo do implante já não for identificável devido à vesícula conjuntival/derrame da vesícula.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, comprimento adequado da incisão escleral, incorporação adequada da conjuntiva e da cápsula de Tenon no fecho da peritomia, assentamento adequado da agulha de recarga durante o procedimento de recarga) para minimizar os riscos de vesículas conjuntivais.

Erosão conjuntival

Uma erosão conjuntival é uma degradação ou decomposição de toda a espessura da conjuntiva na área da flange do implante. As erosões conjuntivais podem estar associadas a um aumento do risco de endoftalmite, especialmente se o implante ficar exposto. Deve ser realizada intervenção cirúrgica (por exemplo, reparação da conjuntiva/cápsula de Tenon) em caso de erosão conjuntival com ou sem exposição da flange do implante.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, incorporação adequada da conjuntiva e da cápsula de Tenon no fecho da peritomia, colocação adequada de suturas conjuntivais para evitar o contacto com a extremidade do implante) para minimizar os riscos de erosão conjuntival.

Retração da conjuntiva

Uma retração da conjuntiva é uma reentrância ou abertura da peritomia límbica e/ou radial. As retrações da conjuntiva podem estar associadas a um aumento do risco de endoftalmite, especialmente se o implante ficar exposto. Deve ser realizada intervenção cirúrgica (por exemplo, reparação da conjuntiva/cápsula de Tenon) em caso de retração da conjuntiva com ou sem exposição da flange do implante.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, incluindo a sutura adequada da conjuntiva e da cápsula de Tenon ao limbo) para minimizar os riscos de retração da conjuntiva.

Endoftalmite

A endoftalmite é uma complicação grave dos procedimentos oculares e requer tratamento imediato, de acordo com o padrão de cuidados, para reduzir o risco de défice visual e maximizar a recuperação. A incidência de endoftalmite após os procedimentos com Contivue foi de 1,6%, em comparação com 0,6% para injeções intravítreas de ranibizumab no estudo ARCHWAY (ver secção 4.8). A administração de Susvimo (recarga) deve ser suspensa até à resolução da endoftalmite (ver secção 4.2).

Os doentes não devem ter uma infeção ocular ou periocular, ativa ou suspeita, ou uma infeção sistémica grave antes de qualquer procedimento relacionado com o implante. Deve ser sempre utilizada uma técnica asséptica adequada durante a administração de Susvimo.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, controlos estéreis adequados durante os procedimentos de inserção ou recarga do implante) para minimizar os riscos de endoftalmite (ver secção 4.8).

Rutura da retina e descolamento da retina

A rutura da retina e o descolamento da retina podem resultar em défice visual se não forem imediatamente tratados com uma intervenção (por exemplo, retinopexia pneumática, vitrectomia ou fotocoagulação laser). Adie a administração (recarga) de Susvimo até a rutura da retina ou descolamento da retina ter sido tratado (ver secção 4.2).

Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa da periferia da retina por indentação escleral e quaisquer áreas suspeitas de aderência vitreoretiniana anormal ou ruturas da retina devem ser tratadas antes da inserção do implante no olho. Após a inserção, a periferia da retina deve ser examinada de acordo com o padrão de cuidados.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, gestão adequada do prolapso do vítreo após a incisão da pars plana) para minimizar os riscos de rutura da retina ou descolamento da retina.

Deslocamento do dispositivo (implante)

O dispositivo (implante) pode deslocar-se ou subluxar-se na cavidade vítrea ou estender-se para fora da cavidade vítrea para dentro ou para além do espaço subconjuntival. A deslocação do dispositivo

requer intervenção cirúrgica urgente se estiver associada a um teste de Seidel positivo, descolamento da retina, descolamento aposicional da coróideia, abertura conjuntival com vazamento vítreo e expulsão do implante (globo ocular aberto), ou se o dispositivo deslocado estiver assente sobre ou perto da mácula, para prevenir o défice visual. Os doentes devem ser instruídos a evitar atividades de alto risco, incluindo empurrar, esfregar ou tocar no olho onde o implante está localizado. O implante deve ser monitorizado de acordo com o padrão de cuidados.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, comprimento adequado da incisão escleral, direcionamento adequado para a pars plana durante a ablação a laser) para minimizar os riscos de deslocamento do implante.

Deslocamento do septo

Em ensaios clínicos, foi notificado um tipo de lesão do implante em que o septo se deslocou para o corpo do implante. Deve ser realizado um exame com lâmpada de fenda com dilatação e/ou oftalmoscopia indireta com dilatação, para inspecionar o implante na cavidade vítrea através da pupila antes e após o procedimento de recarga para identificar se ocorreu deslocamento do septo. Interrompa o tratamento com Susvimo após o deslocamento do septo e considere a remoção do implante caso o benefício do procedimento de remoção supere o risco (ver secção 4.2). Os benefícios e os riscos de manter, remover ou extrair e substituir um implante em caso de deslocamento do septo não estão bem caracterizados.

É necessário respeitar rigorosamente as instruções de utilização do fabricante do dispositivo (por exemplo, manuseamento e inserção adequados da agulha de recarga no septo [evitar torcer e/ou rodar]) para minimizar o risco de deslocamento do septo.

Inflamação intraocular

Existe o risco de inflamação intraocular após os procedimentos com Contivue (por exemplo, colocação inicial do implante, recarga), tal como os riscos inerentes a qualquer procedimento intraocular. A maioria dos acontecimentos apresentados durante os ensaios clínicos ocorreu durante a primeira semana após os procedimentos com Contivue e foi resolvida no período de um mês. Utilize medicação anti-inflamatória perioperatória de acordo com o padrão de cuidados e de acordo com o critério do médico. Os doentes devem ser instruídos a notificar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular ao seu médico.

Hipersensibilidade

Os doentes devem ser instruídos a notificar quaisquer sinais ou sintomas de potencial hipersensibilidade ocular ao seu médico.

Efeitos sistémicos

Foram notificados acontecimentos adversos sistémicos, incluindo hemorragias não oculares e episódios tromboembólicos arteriais (ETAs), após a injeção intravítrea de inibidores do VEGF ou com o tratamento com Susvimo (ver secção 4.8). Até à semana 96 do ensaio clínico ARCHWAY, 12 doentes (4,8%) no braço de Susvimo e 4 doentes (2,4%) no braço de injeções intravítreas apresentaram um acontecimento APTC, tipicamente na presença de comorbilidades preexistentes.

Outros

Os exames de imagiologia por ressonância magnética (IRM) devem ser realizados em condições específicas, uma vez que o implante contém titânio. Por conseguinte, é importante que os doentes sejam informados e recebam um cartão de implante que deve ser sempre trazido com eles e mostrado aos profissionais de saúde em caso de necessidade de uma ressonância magnética. As instruções de utilização do dispositivo do fabricante para o procedimento de enchimento inicial e colocação do implante fornecem as condições do exame necessárias para realizar com segurança um exame de IRM num doente com este dispositivo implantado.

Informação sobre excipientes

Este medicamento contém 0,002 mg de polissorbato 20 por dose de 0,02 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Os doentes devem ser instruídos a informar o seu médico se tiverem alguma alergia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Não foi estudada a utilização adjuvante de terapia fotodinâmica (TFD) com verteporfina e Susvimo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar e contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e nos 12 meses após a última administração (recarga) de Susvimo.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de ranibizumab em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Um estudo em macacas *cynomolgus* grávidas que receberam ranibizumab intravítreo resultou em anomalias esqueléticas em fetos (ver secção 5.3).

A exposição sistémica ao ranibizumab é baixa após a administração através do implante Contivue, mas, devido ao seu mecanismo de ação, Susvimo deve ser considerado como potencialmente teratogénico e embrio-fetotóxico. Por conseguinte, Susvimo não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício esperado justifique o risco potencial para o feto. Em mulheres que pretendam engravidar e tenham sido tratadas com Susvimo, recomenda-se a lavagem do implante com solução de cloreto de sódio sem conservantes e aguardar pelo menos 3 meses após a lavagem do implante antes de conceber uma criança.

Amamentação

Com base em dados muito limitados, o ranibizumab pode ser excretado no leite humano em níveis reduzidos. Desconhece-se o efeito do ranibizumab no recém-nascido/bebé amamentado. A amamentação não é recomendada durante a utilização de Susvimo.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre fertilidade. Com base no mecanismo de ação anti-VEGF para o ranibizumab, o tratamento com Susvimo pode representar um risco para a capacidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Susvimo, Contivue, dos procedimentos relacionados com o implante e dos exames associados sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes podem apresentar redução temporária da visão após os procedimentos de inserção, recarga e remoção do implante e o exame ocular associado (ver secção 4.8). Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas até que a proteção ocular, utilizada após um procedimento de remoção do implante ou inserção do implante, possa ser removida e a função visual tenha recuperado (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Susvimo

Este perfil de segurança inclui reações adversas relacionadas com Susvimo, Contivue, procedimentos de enchimento inicial e colocação do implante, recarga e remoção do implante.

As reações adversas mais frequentes no geral foram hemorragia da conjuntiva (72,1%), hiperemia da conjuntiva (25,6%), irite (25%), dor ocular (20,6%), cataratas (19,1%), vesícula conjuntival/derrame da vesícula de filtração conjuntival (14,9%), moscas volantes (13,5%) e cefaleia (11,6%).

As reações adversas mais frequentes durante o período pós-operatório (nos 37 dias após a colocação inicial do implante) foram hemorragia da conjuntiva (65,9%), hiperemia da conjuntiva (21,5%), irite (20,8%) e dor ocular (12%).

As reações adversas graves mais frequentes no geral foram deslocamento do septo (10,1%), erosão conjuntival (5,2%), endoftalmite (2,6%), deslocamento do dispositivo (1,9%), retração da conjuntiva (1,9%), vesícula conjuntival/derrame da vesícula de filtração conjuntival (1,7%), cataratas (1,4%) e descolamento da retina (1,2%).

As reações adversas que resultaram na remoção do implante foram deslocamento do septo (5%), erosão conjuntival (1,6%), retração da conjuntiva (1,2%), endoftalmite (1%) e deslocamento do dispositivo (0,9%).

O perfil de segurança das injeções intravítreas de ranibizumab

No braço de injeções intravítreas do ensaio clínico ARCHWAY (ver secção 5.1), os acontecimentos adversos oculares no olho em estudo com maior incidência foram hemorragia da conjuntiva (13,8%), descolamento do vítreo (8,4%), dor ocular (7,8%), olho seco (5,4%), visão turva (5,4%) e irritação ocular (5,4%).

Os acontecimentos adversos não oculares com maior incidência no braço de injeções intravítreas do ensaio clínico ARCHWAY foram nasofaringite (15%), queda (9%), infeção do trato urinário (8,4%), artralgia (6,6%) e bronquite (6%); outros acontecimentos adversos não oculares observados incluíram reações alérgicas* [erupção cutânea (1,8%), prurido (0,6%)] (2,4%), anemia (1,8%), hipersensibilidade (1,8%), tosse (1,8%) e ansiedade (1,2%).

* Não foram recolhidos acontecimentos de urticária ou eritema provenientes dos dados analisados relativos às reações alérgicas.

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança de Susvimo foi avaliado em 577 doentes com DMI neovascular em ensaios clínicos. A mediana da duração da exposição ao tratamento foi de 244 semanas (intervalo: 1-385 semanas). A mediana do número de procedimentos, incluindo enchimentos iniciais e recargas, foi de 10 (intervalo: 1-21).

As reações adversas dos ensaios clínicos (Tabela 2) estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Reações adversas que ocorreram em doentes tratados com Susvimo em ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa
Afeções oculares	
Muito frequentes	Irite ¹ Vesícula conjuntival/derrame da vesícula de filtração conjuntival ² Cataratas ³ Moscas volantes Hemorragia da conjuntiva Hiperemia da conjuntiva Dor ocular
Frequentes	Endoftalmite Descolamento da retina ⁴ Descolamento da coróideia Erosão conjuntival Diminuição da espessura da conjuntiva Retração da conjuntiva Alteração da conjuntiva Hemorragia do vítreo Adelgaçamento escleral Hipotonia intraocular Descolamento do vítreo Conjuntivite Aderências da íris Vitrite Iridociclite Blefarite Irritação ocular Edema da conjuntiva Hemorragia retiniana Edema da córnea Visão turva Abrasão da córnea ⁵ Alteração da córnea ⁶ Ptose palpebral Acuidade visual diminuída Prurido no olho Dor relacionada com a intervenção Hipersecreção lacrimal Equimose Edema palpebral Desconforto ocular Pressão intraocular diminuída Fotofobia Corrimento ocular Hifema Sensação de corpo estranho nos olhos

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa
Pouco frequentes	Rutura da retina Hiperemia escleral Desconforto no local de administração ⁷ Corpo estranho no olho Complicação relacionada com uma sutura Desconforto pós-intervenção Opacificação do material do dispositivo ⁸ Fibrose no local do implante Espessamento da cápsula de Tenon Inchaço pós-intervenção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Muito frequentes	Cefaleia
Frequentes	Vómitos Náuseas
Problemas relacionados com o medicamento	
Muito frequentes	Deslocamento do septo ⁹
Frequentes	Deslocação do dispositivo

¹ Irite: inclui irite, luz da câmara anterior e célula da câmara anterior.

² Vesícula conjuntival/derrame da vesícula de filtração conjuntival: inclui vesícula conjuntival, derrame da vesícula de filtração conjuntival, quisto conjuntival e quisto no local do implante.

³ Cataratas: inclui cataratas, catarata nuclear, catarata cortical, catarata subcapsular e catarata traumática.

⁴ Descolamento da retina: inclui descolamento da retina, descolamento regmatogénico da retina e descolamento da retina tracional.

⁵ Abrasão da córnea: inclui abrasão da córnea e coloração vital da córnea presente.

⁶ Alteração da córnea: inclui alteração da córnea e alteração endotelial da córnea.

⁷ Desconforto no local de administração: reportado como irritação no local de recarga – desconforto.

⁸ Opacificação do material do dispositivo: reportada como opacidades de etiologia desconhecida dentro do implante.

⁹ Deslocamento do septo: um tipo de lesão do implante em que o septo se desloca para o corpo do implante. A incidência de deslocamento do septo foi calculada a partir de doentes implantados nos ensaios clínicos com Susvimo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia no vítreo

Globalmente, 7,5% (43/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram hemorragia no vítreo no olho em estudo. A maioria dos doentes afetados (31/43) apresentou acontecimentos de Grau 1 (perda de ≤ 15 letras na MAVC em relação à visita anterior) ou de Grau 2 (perda de 16-30 letras na MAVC em relação à visita anterior). 10 doentes e 2 doentes apresentaram um acontecimento de Grau 3 (perda de > 30 letras na MAVC em relação à visita anterior) e de Grau 4 (perceção de luz ou pior), respetivamente. Dos 43 doentes afetados, 40 doentes apresentaram um acontecimento que foi resolvido, 1 doente apresentou um acontecimento que foi resolvido com sequelas, 1 doente apresentou um acontecimento que estava em resolução e 2 doentes apresentaram um acontecimento que não foi resolvido. 34/43 doentes apresentaram acontecimentos que foram resolvidos espontaneamente sem intervenção médica ou cirúrgica, 4 doentes necessitaram de vitrectomia.

Durante o período pós-operatório, 4,5% (26/577) dos doentes apresentaram hemorragia no vítreo. Estes acontecimentos foram atribuídos ao procedimento de colocação do implante nos 26 doentes, tendo 7 doentes fatores contribuintes adicionais. Dos 26 doentes afetados, 14 apresentaram acontecimentos de Grau 1, 5 apresentaram acontecimentos de Grau 2, 6 apresentaram acontecimentos de Grau 3 e 1 apresentou um acontecimento de Grau 4. Todos estes acontecimentos foram resolvidos.

Nenhum doente descontinuou o tratamento com Susvimo ou removeu o implante devido a hemorragia no vítreo.

Vesícula conjuntival/derrame da vesícula de filtração conjuntival

No geral, 14,9% (86/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram vesícula conjuntival/derrame da vesícula de filtração conjuntival no olho em estudo, com 5% (29/577) dos doentes a apresentarem estes acontecimentos durante o período pós-operatório. A maioria dos doentes afetados apresentou acontecimentos ligeiros (72/86) ou moderados (10/86) e 4 doentes apresentaram acontecimentos graves. Dos 86 doentes afetados, 78 doentes apresentaram um acontecimento que foi resolvido, 1 doente apresentou um acontecimento que foi resolvido com sequelas e 13 doentes apresentaram acontecimentos que não foram resolvidos. No total, 8/86 doentes apresentaram um acontecimento que necessitou de intervenção cirúrgica.

Erosão conjuntival

No geral, 8,7% (50/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram erosão conjuntival no olho em estudo, com 0,3% (2/577) dos doentes a apresentarem estes acontecimentos durante o período pós-operatório. A maioria dos doentes afetados apresentou acontecimentos ligeiros (16/50) ou moderados (23/50) e 11 doentes apresentaram um acontecimento grave. Foi necessária intervenção cirúrgica para um acontecimento de erosão conjuntival em 47 doentes. Dos 50 doentes afetados, 49 doentes apresentaram um acontecimento que foi resolvido, enquanto 2 doentes apresentaram acontecimentos que não foram resolvidos. 7/50 doentes descontinuaram o tratamento com Susvimo devido a erosão conjuntival. Foi necessária a remoção do implante em 8/50 doentes devido a erosão conjuntival, tendo 2 doentes fatores contribuintes adicionais.

Retração da conjuntiva

No geral, 3,5% (20/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram retração da conjuntiva no olho em estudo, com 0,7% (4/577) dos doentes a apresentarem estes acontecimentos durante o período pós-operatório. A maioria dos doentes afetados apresentou acontecimentos ligeiros (9/20) ou moderados (9/20) e 2 doentes apresentaram um acontecimento grave. Foi necessária a intervenção cirúrgica para um acontecimento de retração da conjuntiva em 14 doentes. Dos 20 doentes afetados, todos os doentes apresentaram acontecimentos que foram resolvidos. 6/20 doentes descontinuaram o tratamento com Susvimo devido a retração da conjuntiva. Foi necessária a remoção do implante em 6/20 doentes devido a retração da conjuntiva, tendo 1 doente fatores contribuintes adicionais.

Endoftalmite

No geral, 2,8% (16/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram endoftalmite no olho em estudo. Dos doentes afetados, 4 doentes apresentaram acontecimentos moderados e 12 doentes apresentaram um acontecimento grave. Destes doentes, 8/16 apresentaram acontecimentos anteriores ou concomitantes de retração da conjuntiva ou erosão conjuntival. Foi necessária a intervenção cirúrgica para um acontecimento de endoftalmite em 12 doentes. Dos 16 doentes afetados, 14 doentes apresentaram um acontecimento que foi resolvido, 2 doentes apresentaram um acontecimento que foi resolvido com sequelas e 1 doente apresentou um acontecimento que não foi resolvido. 8/16 doentes descontinuaram o tratamento com Susvimo devido a endoftalmite. Foi necessária a remoção do implante em 8/16 doentes devido a endoftalmite, tendo 1 doente fatores contribuintes adicionais.

Durante o período comparador do ensaio clínico ARCHWAY, a incidência de endoftalmite foi de 1,6% (4/248) no braço de Susvimo comparativamente a 0,6% (1/167) no braço de ranibizumab intravítreo. Em ensaios clínicos, a gestão da endoftalmite incluiu uma lavagem do conteúdo do implante com 100 µl de vancomicina (1,0 mg/0,1 ml), com ou sem lavagem prévia com solução de cloreto de sódio sem conservantes, além do padrão de cuidados.

Rutura da retina e descolamento da retina

No geral, 0,7% (4/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram rutura da retina no olho em estudo, com 0,2% (1/577) dos doentes a apresentarem este acontecimento (ligeiro) durante o período pós-operatório. Nos 4 doentes afetados, os acontecimentos foram ligeiros (2 doentes) e moderados (2 doentes) e 2 doentes apresentaram acontecimentos que foram resolvidos, enquanto 2 doentes apresentaram acontecimentos que não foram resolvidos.

No geral, 1,6% (9/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram descolamento da retina no olho em estudo, com 0,3% (2/577) dos doentes a apresentarem estes acontecimentos durante o período

pós-operatório. Os 9 doentes com descolamento da retina apresentaram acontecimentos graves, que foram geridos com intervenção cirúrgica. Dos 9 doentes afetados, 7 doentes apresentaram um acontecimento que foi resolvido, 1 doente apresentou um acontecimento que foi resolvido com sequelas, 1 doente apresentou um acontecimento que não foi resolvido e 1 doente apresentou um acontecimento que estava em resolução. Foi necessária a remoção do implante em 1/9 dos doentes devido a descolamento da retina e este doente descontinuou o tratamento com Susvimo.

Deslocamento do dispositivo (implante)

No geral, 2,4% (14/577) dos doentes no braço de Susvimo apresentaram deslocação do dispositivo no olho em estudo. A maioria dos doentes afetados apresentou acontecimentos ligeiros (3/14) ou moderados (6/14) e 5 doentes apresentaram acontecimentos graves. Foi necessária intervenção cirúrgica para um acontecimento de localização do dispositivo em 13 doentes, incluindo todos os casos graves. Dos 14 doentes afetados, 13 doentes apresentaram um acontecimento que foi resolvido e 1 doente apresentou um acontecimento que não foi resolvido. 8/14 doentes descontinuaram o tratamento com Susvimo e foi necessária a remoção do implante em 9/14 doentes devido a deslocamento do dispositivo.

Episódios tromboembólicos arteriais

Os episódios tromboembólicos arteriais (ETAs) são acontecimentos adversos potencialmente relacionados com a inibição sistémica do VEGF. Até à semana 96 do ensaio clínico ARCHWAY, 12 doentes (4,8%) no braço de Susvimo e 4 doentes (2,4%) no braço de injeções intravítreas apresentaram um acontecimento APTC, tipicamente na presença de comorbilidades preexistentes.

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

Foram administradas doses de ranibizumab até 2 mg através de uma injeção intravítrea. As reações adversas medicamentosas observadas com a dose intravítrea de 2 mg foram consistentes com as notificadas com a dose intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab nos ensaios clínicos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Oftalmológicos, agentes antineovascularização, código ATC: S01LA04

Mecanismo de ação

O ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Liga-se com elevada afinidade a todas as isoformas do VEGF-A biologicamente ativas (por exemplo, VEGF110, VEGF121 e VEGF165), impedindo assim a ligação do VEGF-A aos seus recetores VEGFR-1 e VEGFR-2.

A ligação do VEGF-A aos seus recetores leva à proliferação de células endoteliais e neovascularização, bem como a derrame vascular, que contribuem para a progressão da forma neovascular da degenerescência macular relacionada com a idade.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de resposta imunitária a Susvimo. Antes do tratamento com Susvimo, 2,1% (5/243) dos doentes com DMI neovascular apresentaram resultados positivos para anticorpos anti-ranibizumab. Após o tratamento com Susvimo, 13,4% (33/247) dos doentes apresentaram testes positivos para anticorpos anti-ranibizumab.

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética, eficácia ou segurança em doentes que testaram positivo para anticorpos anti-ranibizumab em ensaios clínicos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança clínicas de Susvimo foram avaliadas num estudo aleatorizado, com ocultação para o avaliador visual, aberto, controlado por tratamento ativo (ARCHWAY) em doentes com DMI neovascular. Um total de 415 doentes (248 no braço de Susvimo e 167 no braço de ranibizumab intravítreo) foram incluídos e tratados neste estudo.

Os doentes foram diagnosticados com qualquer tipo de neovascularização da coróide (NVC) macular relacionada com DMI neovascular nos 9 meses anteriores à seleção e receberam ≥ 3 doses de agentes anti-VEGF intravítreos no olho em estudo nos 6 meses anteriores à seleção. Na visita de seleção, os doentes receberam uma injeção intravítrea adicional de 0,5 mg de ranibizumab se tivessem recebido apenas 3 doses de agentes anti-VEGF intravítreos nos 6 meses anteriores e/ou se o último tratamento recebido antes da seleção não tivesse sido 0,5 mg de ranibizumab. Cada doente teve uma resposta demonstrada aos agentes anti-VEGF intravítreos definida como: diminuição global na atividade da doença de DMI neovascular detetada por tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT) e visão estável ou melhorada.

Os doentes foram aleatorizados numa razão de 3:2 para receber a administração contínua de Susvimo através do implante a cada 24 semanas ou injeções intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab a cada 4 semanas. Para os doentes aleatorizados para o braço de Susvimo, estava disponível tratamento suplementar com injeções intravítreas de ranibizumab de 0,5 mg nas semanas 16, 20, 40, 44, 64, 68, 88 e 92 se um dos seguintes critérios fosse cumprido e devido à atividade da doença de DMI neovascular: uma perda de 15 letras do estudo de tratamento anterior da retinopatia diabética (ETDRS) em relação ao melhor valor registado de MAVC no estudo, um aumento de 150 micrões da menor espessura do subcampo central (CST) no estudo, ou uma perda de 10 letras do valor mais elevado de MAVC associado a um aumento de 100 micrões desde o valor CST mais baixo.

Os dados demográficos basais foram geralmente equilibrados entre os grupos de tratamento; 43/415 (10,4%) dos doentes tinham menos de 65 anos e a idade média [DP] foi de 75 [7,91] anos. A maioria dos doentes eram do sexo feminino (59%). A pontuação de MAVC média [DP] no início do estudo foi de 74,8 [10,4] letras.

Antes do tratamento do estudo, foi administrada uma mediana de 4 doses de agentes anti-VEGF intravítreos no olho em estudo dos doentes nos braços de Susvimo e ranibizumab intravítreo. A alteração média [DP] na acuidade visual no olho em estudo desde o diagnóstico de DMI neovascular até ao início do estudo foi de 11,3 [13,8] letras. Dos doentes avaliados para tratamento suplementar no braço de Susvimo, 98,4%, 94,6%, 94,8% e 94,7% não receberam tratamento suplementar no primeiro, segundo, terceiro e quarto intervalos de tratamento, respetivamente. Nos quatro intervalos de tratamento, 31/246 doentes (12,6%) receberam tratamento suplementar e 215/246 doentes (87,4%) não receberam tratamento suplementar. Dos 31 doentes, 18 doentes (58,1%) receberam apenas um tratamento suplementar.

O objetivo primário de eficácia desde o início do estudo da pontuação de MAVC, calculada como a média entre a semana 36 e a semana 40, demonstrou que Susvimo é equivalente às injeções intravítreas de ranibizumab administradas a cada 4 semanas. Os resultados detalhados da eficácia são apresentados na Tabela 3 e Figura 1.

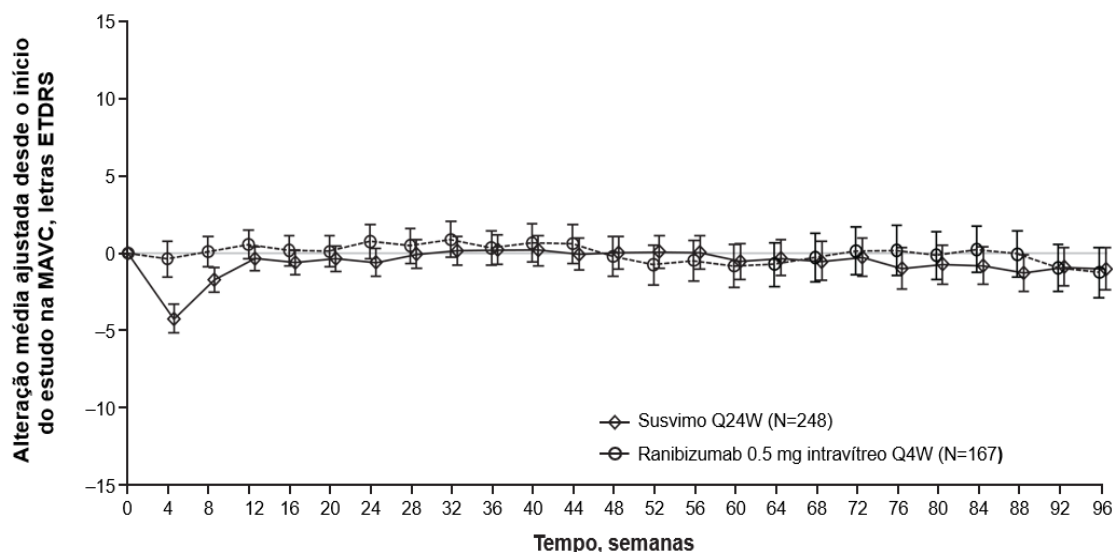
Tabela 3 Resultados de acuidade visual no estudo ARCHWAY

Medida do resultado*	Susvimo 100 mg/ml n = 248	Ranibizumab intravítreo 0,5 mg n = 167	Diferença (IC de 95%)
Alteração média ajustada desde o início do estudo na pontuação de MAVC calculada como a média entre as semanas 36 e 40	0,2	0,5	-0,3 (-1,7; 1,1)
Alteração média ajustada desde o início do estudo na pontuação de MAVC calculada como a média entre as semanas 44 e 48	0,0	0,2	-0,2 (-1,8; 1,3)
Alteração média ajustada desde o início do estudo na pontuação de MAVC calculada como a média entre as semanas 88 e 92	-1,1	-0,5	-0,6 (-2,5; 1,3)
Proporção ajustada de doentes com pontuação de MAVC de 69 letras (equivalente aproximado a 20/40 na escala de Snellen) ou superior, calculada como a média entre as semanas 36 e 40	80,7%	82,1%	-1,4% (-7,3%; 4,5%)
Proporção ajustada de doentes que perdem < 10 letras na pontuação de MAVC desde o início do estudo, calculada como a média entre as semanas 36 e 40	95,1%	95,1%	0,0% (-4,2%; 4,3%)

MAVC = melhor acuidade visual corrigida

* MAVC medida pela pontuação de letras ETDRS.

Figura 1 Alteração média ajustada desde o início do estudo na MAVC no olho em estudo até à semana 96 no estudo ARCHWAY*



Q24W = a cada 24 semanas; Q4W = a cada 4 semanas.

*Diminuição da MAVC na semana 4 durante a recuperação pós-operatória.

Foram observados resultados consistentes nas análises de subgrupos de doentes para a alteração média desde o início do estudo na pontuação de MAVC calculada como a média entre as semanas 36 e 40 (idade, sexo, número de injeções intravítreas anteriores de anti-VEGF e pontuação de MAVC no início do estudo) e na espessura do ponto central (CPT) na semana 36 (idade e sexo).

A derrame de sangue e fluido na NVC pode causar espessamento da retina ou edema e/ou hemorragia intrarretiniana/subretiniana, resultando em défice visual. Foi avaliado o parâmetro anatómico CPT [medido a partir da membrana limitante interna (ILM) até ao epitélio pigmentado da retina]. Na semana 36, foi observada uma alteração média ajustada semelhante na CPT entre os doentes do braço de Susvimo e os doentes do braço de ranibizumab intravítreo (5,4 micrones vs. 2,6 micrones, respetivamente). Isto corresponde a uma diferença nas médias ajustadas de 2,8 micrones (IC 95%: -6,2; 11,8) entre os braços.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Susvimo em todos os subgrupos da população pediátrica com DMI neovascular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Susvimo fornecido através do implante Contivue permite a administração contínua de ranibizumab no vítreo, com a libertação de ranibizumab a diminuir ao longo do tempo à medida que a concentração no implante diminui. As concentrações observadas no soro e no humor aquoso de ranibizumab com Susvimo são mantidas abaixo das concentrações máximas e acima das concentrações mínimas obtidas com ranibizumab intravítreo 0,5 mg mensal.

No ensaio clínico ARCHWAY, a média ($\pm$ DP) da concentração sérica máxima ($C_{\max}$) de ranibizumab foi de 0,48 ($\pm$ 0,17) ng/ml e o tempo mediano (intervalo) até à concentração sérica máxima ($T_{\max}$) foi de 26 (1–89) dias após a inserção do implante. Após os procedimentos iniciais de enchimento e recarga com Susvimo em doentes com DMI neovascular, as concentrações séricas máximas de ranibizumab foram inferiores à concentração de ranibizumab necessária para inibir a atividade biológica do VEGF em 50%.

Distribuição

O ranibizumab é distribuído do vítreo para o humor aquoso e soro. Com base na análise farmacocinética populacional, as concentrações de ranibizumab no humor aquoso diminuem com uma semivida de aproximadamente 15 semanas e as concentrações séricas do ranibizumab diminuem com uma semivida de aproximadamente 29 semanas. O ranibizumab não se acumulou no soro quando administrado com procedimentos de recarga a cada 24 semanas.

Biotransformação e eliminação

O metabolismo de Susvimo não foi diretamente estudado. Susvimo é um fragmento de anticorpo monoclonal. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Populações especiais

Idosos

Na análise farmacocinética populacional de doentes com DMI neovascular com Susvimo, a idade dos doentes variou entre os 50 e os 92 anos. A idade não teve um efeito significativo na farmacocinética de Susvimo.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais para examinar a farmacocinética de Susvimo em doentes com compromisso renal. Numa análise farmacocinética populacional de doentes com DMI neovascular com Susvimo, 73% (266 de 364) tinham compromisso renal (44% ligeiro [CrCL 60 a < 90 ml/min], 27% moderado [CrCL 30 a < 60 ml/min] e 2% grave [CrCL < 30 ml/min]). Esta análise demonstrou que a depuração sistémica do ranibizumab foi ligeiramente inferior em doentes com compromisso renal, mas não foi clinicamente significativa.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais para examinar a farmacocinética de Susvimo em doentes com compromisso hepático. Contudo, a exposição sistémica de Susvimo é baixa, com as concentrações a manterem-se inferiores à concentração de ranibizumab necessária para inibir a atividade biológica do VEGF em 50% (11–27 ng/ml). Por essa razão, não se considera necessário qualquer ajuste de dose nesta população (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo dados obtidos com a injeção intravítrea em macacos *cynomolgus* ou a administração contínua através do implante ocular em porcos anões. Os efeitos oculares observados (inflamação, cataratas, fibrose, descolamento da retina, tração do nervo ótico, inchaço e diminuição dos núcleos fotorreceptores) foram atribuídos a respostas imunitárias específicas da espécie à proteína heteróloga (evidenciadas por anticorpos sistémicos anti-ranibizumab) e não são considerados relevantes para a utilização clínica.

Carcinogenicidade e genotoxicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial carcinogénico ou mutagénico de Susvimo.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito do ranibizumab.

Embora não tenham sido observados efeitos nos tecidos reprodutivos em estudos de dose repetida em macacos com ranibizumab intravítreo, a inibição do VEGF nos tecidos reprodutivos humanos femininos poderá prejudicar a fertilidade.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com Susvimo (ranibizumab administrado através do implante Contivue).

Em macacas grávidas tratadas com ranibizumab intravítreo durante todo o período da organogénese, foram observadas anomalias esqueléticas, incluindo ossificação incompleta e/ou irregular dos ossos do crânio, coluna vertebral e membros posteriores e costelas supranumerárias encurtadas, com uma incidência baixa em fetos de animais tratados com doses que resultaram em níveis séricos mínimos de ranibizumab até 18 vezes superiores aos níveis de C_{max} humanos observados após o tratamento de um único olho com Susvimo. No entanto, devido ao seu mecanismo de ação, Susvimo deve ser considerado como potencialmente teratogénico e embrio-fetotóxico (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloridrato de histidina
Polissorbato 20 (E 432)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes da utilização, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido entre 9 °C e 30 °C durante um máximo de 24 horas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 2 ml, de vidro de borossilicato de tipo I com rolha de borracha laminada com fluororesina e um selo de alumínio com uma tampa *flip-off* de plástico.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Leia e consulte as instruções de utilização do fabricante do dispositivo apropriadas para os procedimentos de enchimento inicial e colocação do implante, recarga e remoção do implante antes de encher, colocar, recarregar ou remover o implante Contivue.

A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas e alteração da cor antes da administração. Susvimo é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada. Não utilize o medicamento se apresentar partículas, turvação ou alteração da cor. Não agite a solução.

Procedimento de enchimento inicial e implante

Dispositivos necessários para a administração:

- Agulha de transferência (calibre 19, 1½ pol.) (não incluída)
- Seringa Luer Lock (1 ml, ponta Luer Lock) (não incluída)
- Agulha de enchimento inicial Contivue
- Implante Contivue com conjunto da ferramenta de inserção

Utilizando uma técnica asséptica, o implante é enchido com 0,02 ml de solução injetável de Susvimo (ranibizumab) imediatamente antes da inserção no olho do doente. Devem ser seguidas as seguintes instruções para preparar a seringa:

1. Transferir a dose do frasco para injetáveis para a seringa
Fixe a agulha de transferência à seringa Luer Lock, retire a tampa da agulha e utilize-a para aspirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Susvimo para a seringa.
2. Remover o ar da seringa
Segure a seringa com a agulha voltada para cima e bata suavemente com o dedo na seringa até que quaisquer bolhas de ar subam à superfície. Empurre lentamente a haste do êmbolo até que todo o ar seja expelido da seringa e da agulha, preservando a maior quantidade possível de solução de Susvimo, de modo a encher completamente o implante. Retire e elimine adequadamente a agulha de transferência.
3. Fixar a agulha para enchimento inicial (tampa azul)
Fixe a agulha para enchimento inicial à seringa Luer Lock e retire a tampa da agulha. Remova o ar da seringa, conforme descrito no passo 2 acima, assegurando que, ao empurrar a haste do êmbolo, é visível uma gota de solução de Susvimo na ponta da agulha.
4. Inspeccionar a seringa para detetar bolhas de ar
Inspeccione a seringa e o conector da agulha para confirmar a ausência de bolhas de ar. Se estiverem presentes bolhas de ar, continue a remover o ar da seringa, conforme descrito acima, e volte a inspecioná-la.

A seringa está agora pronta para ser colocada no conjunto da ferramenta de inserção e para encher o implante com a solução de Susvimo. Utilize a seringa no prazo de **15 minutos** após a remoção de todo o ar, para evitar que a solução de Susvimo seque na agulha e impeça o fluxo do líquido.

Uma vez cheio o implante, não volte a colocar a tampa na agulha de enchimento inicial nem a separe da seringa. Elimine a seringa usada, juntamente com a agulha de enchimento inicial, num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com os requisitos locais.

Procedimento de recarga do implante

Dispositivos necessários para a administração:

Agulha de transferência (calibre 19, 1½ pol.) (não incluída)

Seringa Luer Lock (1 ml, ponta Luer Lock) (não incluída)

Agulha de recarga Contivue

O conteúdo do implante será extraído simultaneamente à medida que o implante é enchido com 0,02 ml de solução injetável de Susvimo (ranibizumab) de substituição, usando uma técnica asséptica. Devem ser seguidas as seguintes instruções para preparar a seringa:

1. Transferir a dose do frasco para injetáveis para a seringa

Fixe a agulha de transferência à seringa Luer Lock, retire a tampa da agulha e utilize-a para aspirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Susvimo para a seringa.

2. Remover o ar da seringa

Segure a seringa com a agulha voltada para cima e bata suavemente com o dedo na seringa até que quaisquer bolhas de ar subam à superfície. Empurre lentamente a haste do êmbolo até que todo o ar seja expelido da seringa e da agulha, preservando a maior quantidade possível de solução de Susvimo, de modo a encher completamente o implante. Retire e elimine adequadamente a agulha de transferência.

3. Fixar a agulha de recarga (tampa transparente)

Fixe a agulha de recarga à seringa Luer Lock e retire a tampa da agulha.

4. Remover o ar da seringa e ajustar a dose

Remova o ar da seringa, conforme descrito no passo 2 acima. Empurre lentamente a haste do êmbolo até que todo o ar seja expelido da seringa e da agulha e a dose de solução de Susvimo na seringa seja ajustada para 0,1 ml.

5. Inspeccionar a seringa para detetar bolhas de ar

Inspeccione a seringa e o conector da agulha utilizando ampliação, para confirmar a ausência de bolhas de ar.

A seringa está agora pronta para o procedimento de recarga. Utilize a seringa no prazo de **15 minutos** após a remoção de todo o ar, para evitar que a solução de Susvimo seque na agulha e impeça o fluxo do líquido.

Depois de trocado o conteúdo do implante, não volte a colocar a tampa na agulha de recarga nem a separe da seringa. Elimine a seringa usada, juntamente com a agulha de recarga, num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com os requisitos locais.

O conteúdo do frasco para injetáveis e as agulhas de enchimento inicial e recarga são fornecidos estéreis e apenas para uma única utilização. Não reprocessse, reesterilize ou reutilize qualquer componente. Não utilize qualquer componente se este estiver danificado, partido ou se a esterilidade estiver comprometida.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/26/2058/001

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E 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**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Roche Singapore Technical Operations Ltd.
10 Tuas Bay Link
Singapura 637394

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Suvimo em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve chegar a acordo sobre o conteúdo e o formato do programa educacional final,

incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O titular da AIM deverá fornecer informação sobre o procedimento de inserção do implante, procedimento de remoção do implante e procedimento de recarga a oftalmologistas com experiência em cirurgia vitreorretiniana, com o objetivo de estabelecer consistência no seguimento das instruções de utilização e confiança nos procedimentos cirúrgicos associados a Susvimo. As informações sobre o procedimento de recarga serão também fornecidas aos oftalmologistas que realizarão o procedimento de recarga para Susvimo. O titular da AIM deve também fornecer materiais educacionais aos doentes.

O titular da AIM deverá assegurar que, após discussões e acordos com a Autoridade Nacional Competente em cada Estado-Membro onde Susvimo é comercializado, aquando do início da comercialização e no período pós-comercialização, todas as clínicas oftalmológicas onde se espera que Susvimo seja utilizado recebam um guia para os médicos atualizado.

O guia para os médicos incluirá os seguintes elementos:

- Informações para o médico
- Vídeo de instruções e pictogramas sobre cirurgia vitreorretiniana e realização de procedimentos associados ao sistema de implante recarregável (PDS, *Port Delivery System*)
- Guia do doente

As informações para o médico incluirão os seguintes elementos chave:

- Técnicas estéreis para minimizar o risco de infeção
- Técnicas para a cirurgia vitreorretiniana e realização dos procedimentos de PDS
- Monitorização do doente após a cirurgia vitreorretiniana e procedimentos de PDS
- Principais sinais e sintomas de acontecimentos adversos relacionados com cirurgia vitreorretiniana
- Gestão de acontecimentos adversos relacionados com cirurgia vitreorretiniana e realização de procedimentos de PDS

Os materiais educacionais para o doente são fornecidos em formato escrito e áudio e incluirão os seguintes elementos chave:

- Como se preparar para o tratamento com Susvimo
- Quais os passos seguintes ao tratamento com Susvimo
- Principais sinais e sintomas de acontecimentos adversos graves, incluindo endoftalmite
- Quando procurar assistência urgente junto de um profissional de saúde

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Susvimo 100 mg/ml solução injetável
ranibizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um frasco para injetáveis contém 39,5 mg de ranibizumab em 0,395 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloridrato de histidina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

39,5 mg/0,395 ml

1 frasco para injetáveis

Dose única: 2 mg/0,02 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intravítreo

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização com o implante Contivue

Não agitar

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

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

Antes da utilização, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido entre 9 °C e 30 °C durante um máximo de 24 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2058/001

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 DE ADMINISTRAÇÃO

Susvimo 100 mg/ml injetável
ranibizumab
Uso intravítreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

39,5 mg/0,395 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Susvimo 100 mg/ml solução injetável ranibizumab

▼ Este medicamento está sujeito a 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.

Além deste folheto, o seu médico irá dar-lhe um guia do doente, que contém informações importantes que deve ter em conta.

O que contém este folheto

1. O que é Susvimo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Susvimo
3. Como utilizar Susvimo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Susvimo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Susvimo e para que é utilizado

O que é Susvimo

Susvimo é um medicamento que contém a substância ativa ranibizumab. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “agentes anti-neovascularização”.

Susvimo é libertado no olho através de um implante ocular.

Para que é utilizado Susvimo

Susvimo é utilizado no tratamento de adultos com degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida), que responderam a medicamentos que se ligam e bloqueiam o “fator de crescimento endotelial vascular” (VEGF).

A DMI neovascular ocorre quando:

- pequenos vasos sanguíneos anormais crescem na parte de trás do olho (retina).
- Estes vasos sanguíneos derramam sangue ou líquido na parte média da retina (a mácula) que lhe proporciona uma visão nítida e detalhada.
- Estes vasos sanguíneos e a sua hemorragia podem acabar por formar cicatrizes que podem levar a pontos cegos permanentes no centro da sua visão.

Como funciona Susvimo

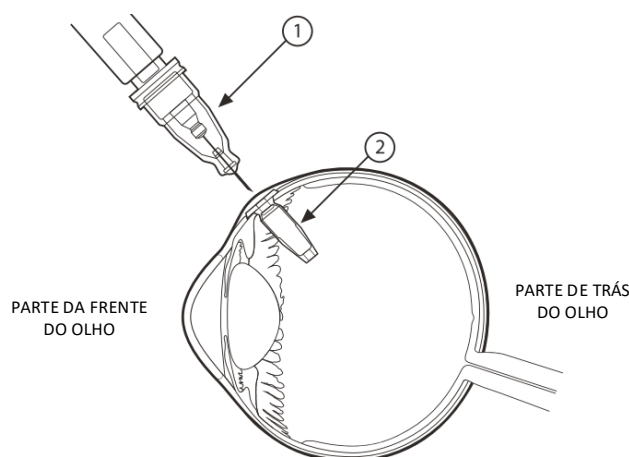
Susvimo atua ligando-se e bloqueando o “VEGF”, uma proteína que pode causar o crescimento de vasos sanguíneos anormais no seu olho. Este medicamento interrompe ou retarda o crescimento e os derrames destes vasos sanguíneos.

Susvimo pode ajudar a manter e, em alguns casos, melhorar a sua visão.

O medicamento é libertado gradualmente pelo implante para a parte de trás do olho. O implante é inserido no olho com cirurgia, e tem o tamanho aproximado de um grão de arroz. O seu médico enche e volta a encher (recarrega) o implante com Susvimo.

Onde é colocado o implante

O diagrama abaixo mostra a agulha de recarga (1) e a posição do implante no olho (2). Este diagrama não é representado à escala.



2. O que precisa de saber antes de utilizar Susvimo

Antes de iniciar o tratamento com Susvimo, é importante que discuta com o seu médico os benefícios que pode esperar deste tratamento e os riscos que lhe estão associados.

Não lhe pode ser administrado Susvimo

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao ranibizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem ou pensa ter uma infeção no olho ou à sua volta.
- se tem um olho inflamado, indicado por dor ou vermelhidão.

Não lhe pode ser administrado Susvimo se alguma das opções acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico antes de utilizar Susvimo.

Advertências e precauções

Informe imediatamente o seu médico se apresentar algum destes sinais durante o tratamento com Susvimo. Pode precisar de tratamento médico ou cirúrgico urgente, ou de um adiamento antes da recarga seguinte:

- mais manchas móveis ou “teias de aranha” na sua visão (hemorragia no vítreo).
- uma sensação súbita de que tem algo no olho, corrimento ocular ou olhos a lacrimejar (vesícula conjuntival/derrame da vesícula/erosão conjuntival/retração da conjuntiva).
- agravamento da dor ocular ou perda da visão, sensibilidade à luz ou vermelhidão na parte branca do olho (endoftalmite).
- luzes intermitentes, uma alteração ou perda de visão (rutura da retina ou descolamento da retina).

- turvação do cristalino devido a lesão (catarata traumática).
- o implante saiu do lugar (deslocamento do dispositivo).

Se apresentar algum dos efeitos indesejáveis listados acima, informe imediatamente o seu médico. Pode necessitar de tratamento médico ou cirúrgico urgente, ou de uma pausa antes da recarga seguinte. Consulte a secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Também é importante que saiba que a segurança e eficácia de Suvimo quando administrado em ambos os olhos não foram estudadas.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF está potencialmente relacionada com o risco de coágulos sanguíneos bloquearem os vasos sanguíneos (episódios tromboembólicos arteriais), o que pode levar a ataque cardíaco ou AVC, especialmente se tiver determinadas condições médicas existentes.

Monitorização e cuidados durante o seu tratamento com Suvimo

O seu médico monitorizará a sua doença e o estado do implante durante todo o tratamento com este medicamento para se certificar de que pode prestar assistência médica rapidamente, se necessário. Siga as instruções do seu médico relativamente aos cuidados a ter com o olho tratado para permitir que o olho recupere. Estas instruções incluem, entre outras:

Após a cirurgia para inserir o implante

- Mantenha a cabeça acima do nível dos ombros durante o resto do dia.
- Durma com a cabeça elevada sobre 3 ou mais almofadas quando deitado, naquele dia e noite.
- Não retire a proteção ocular do olho até o seu médico lhe dizer para o fazer. Ao deitar, continue a usar a proteção ocular durante pelo menos 7 noites após a cirurgia.
- Tome todos os medicamentos para os olhos que o seu médico lhe indicar.
- Não pressione o olho, não esfregue o olho nem toque na área do olho onde o implante está localizado (por exemplo, por baixo da pálpebra na parte superior e exterior do olho) durante 30 dias após a colocação do implante.
- Não participe em atividades extenuantes, como correr ou levantar pesos, até 1 mês após a colocação do implante ou até o seu médico lhe dizer que pode fazê-lo.

Cartão de implante do doente e exame de imagiologia por ressonância magnética (IRM)

- Obtenha o cartão de implante do doente junto do seu médico e guarde-o num local seguro para consulta futura. Contém informações importantes sobre o implante.
- Se precisar de realizar um exame de IRM, mostre aos seus profissionais de saúde o cartão de implante que lhe foi fornecido.
- Só pode realizar um exame de IRM em condições muito específicas.

Após o procedimento de recarga

- Não pressione o olho, não esfregue o olho nem toque na área do olho onde o implante está localizado (por exemplo, por baixo da pálpebra na parte superior e exterior do olho) durante 7 dias após a recarga.
- Tome todos os medicamentos para os olhos que o seu médico lhe indicar.

Após o procedimento de remoção do implante (se a remoção for considerada clinicamente necessária)

- Mantenha a cabeça acima do nível dos ombros durante o resto do dia.
- Durma com a cabeça elevada sobre 3 ou mais almofadas quando deitado naquele dia e noite.
- Use uma proteção ocular durante, pelo menos, 7 noites após a remoção.

- Não participe em atividades extenuantes, como correr ou levantar pesos, até 14 dias após o procedimento de remoção do implante.
- Tome todos os medicamentos para os olhos que o seu médico lhe indicar.

Durante todo o tratamento com Susvimo

- Não esfregue o olho nem toque na área do olho onde o implante está localizado, tanto quanto possível. Se precisar, certifique-se de que limpa as mãos antes de tocar no olho.

Dano no implante

Durante o seu tratamento com Susvimo, o implante pode ficar danificado. Se esse dano impedir o enchimento adequado do implante, a sua DMI húmida pode ser tratada inadequadamente e o seu médico pode remover o implante do olho e/ou alterar o tratamento.

Crianças e adolescentes

Susvimo não foi estudado em crianças e adolescentes, porque a DMI húmida só ocorre em adultos.

Outros medicamentos e Susvimo

Antes de utilizar Susvimo, informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, uma vez que é importante que a respetiva utilização seja tida em conta em caso de cirurgia:

- medicamentos que reduzem a formação de coágulos sanguíneos, tais como varfarina ou ácido acetilsalicílico em dose baixa.
- medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, como ibuprofeno ou naproxeno.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Susvimo.

Contraceção

As mulheres que possam engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes:

- ao receber este medicamento, e
- durante pelo menos 12 meses após a última vez em que se procedeu à recarga do implante.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Não existe informação atualmente disponível sobre a utilização deste medicamento quando está grávida. Este medicamento pode ser prejudicial para o feto. Se engravidar durante o tratamento, o seu médico poderá substituir o medicamento por solução de cloreto de sódio sem conservantes no implante. O seu médico discutirá esse assunto consigo. O seu tratamento com este medicamento apenas será continuado se os potenciais benefícios para si superarem os potenciais riscos para o feto.
- Não utilize este medicamento enquanto estiver a amamentar porque não se sabe se Susvimo passa para o leite humano. Consulte o seu médico antes do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode ter uma visão pior durante algum tempo depois de o implante ser inserido, removido, recarregado com medicamento ou depois de exames aos olhos.

Não conduza nem utilize máquinas até o seu médico lhe dizer para retirar a proteção ocular e a visão reduzida melhorar.

Susvimo contém polissorbato 20

Este medicamento contém 0,002 mg de polissorbato 20 por dose de 0,02 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Susvimo

Antes de lhe ser administrado Susvimo, o seu médico irá verificar se responde a um medicamento que se liga ao “VEGF” e o bloqueia.

Que quantidade e com que frequência Susvimo é administrado

- A dose recomendada é de 2 mg administrada gradualmente pelo implante.
- O implante é recarregado a cada 24 semanas (aproximadamente 6 meses) pelo seu médico.

Com base na forma como responde ao tratamento com Susvimo, o seu médico pode administrar injeções adicionais no olho no período de recarga de 24 semanas.

Como lhe será administrado Susvimo

Um cirurgião oftalmológico com formação em procedimentos de implante encherá o implante com Susvimo antes de inserir o implante no seu olho. Depois, o implante será recarregado pelo seu oftalmologista (com formação no procedimento de recarga) em intervalos regulares.

- O(s) seu(s) médico(s) injetará(ão) medicamento para anestesiá-lo em ambos os procedimentos.
- O seu médico irá realizar um procedimento asséptico ou estéril para reduzir o risco de infeção. Consulte a secção 2 “Monitorização e cuidados durante o seu tratamento com Susvimo”.

Susvimo só pode ser administrado utilizando o implante destinado a este medicamento.

Durante quanto tempo irá manter o implante

O implante é destinado a permanecer no olho, a menos que seja removido por motivos médicos. O seu médico irá monitorizar a sua doença para verificar se o tratamento está a funcionar corretamente. Pode ser necessário interromper as recargas de Susvimo ou remover o implante com segurança através de cirurgia (se clinicamente necessário).

Caso falhe uma dose (recarga) de Susvimo

Se falhar uma recarga, marque uma nova consulta com o seu médico para obter a recarga o mais rapidamente possível. Não espere até à próxima recarga planeada.

Antes de parar o tratamento com Susvimo

Se está a considerar parar de utilizar Susvimo, certifique-se de que discute este assunto com o seu médico, uma vez que será necessário discutir consigo a monitorização do seu olho e a necessidade de manter ou remover o implante. O seu médico discutirá outros tratamentos para determinar qual o melhor para si. Parar todo o tratamento pode aumentar o risco de perda de visão e a sua visão pode piorar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

A lista de possíveis efeitos indesejáveis inclui aqueles relacionados com Susvimo, a presença do implante no olho e os procedimentos para colocar, recarregar e remover o implante.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

Informe **imediatamente** o seu médico se apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode precisar de tratamento médico ou cirúrgico urgente ou de um adiamento antes da recarga seguinte:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- mais manchas móveis ou “teias de aranha” na sua visão. Pode ter uma hemorragia na substância gelatinosa na parte de trás do olho (hemorragia no vítreo) – frequente
- uma sensação súbita de que tem algo no olho, corrimento ocular ou lacrimejar. Esta sensação pode significar:
 - uma pequena protuberância na camada que cobre a parte branca do olho (vesícula conjuntival) – muito frequente
 - extravasamento de líquido criando uma protuberância tipo bolha na superfície do olho (derrame da vesícula conjuntival) – muito frequente
 - a camada que cobre a parte branca do olho está a desgastar-se (erosão conjuntival), o que pode expor o implante – frequente
 - abertura dos pontos que cria um espaço na camada que cobre a parte branca do olho (retração da conjuntiva). Isto pode expor o implante – frequente
- agravamento da dor ocular com perda de visão, sensibilidade à luz ou vermelhidão na parte branca do olho. Pode tratar-se de uma infeção do globo ocular com inflamação no interior do olho (endoftalmite) – frequente
- luzes intermitentes, uma alteração ou perda de visão. Isto pode significar que:
 - tem um buraco ou rutura na camada (retina) na parte de trás do olho que deteta a luz (rutura da retina) – pouco frequente
 - tem uma separação da camada (retina) na parte de trás do olho onde a luz é detetada (descolamento da retina) – frequente
- turvação do cristalino do olho devido a lesão (catarata traumática) – pouco frequente
- o implante saiu do lugar (deslocação do dispositivo) – frequente

Se apresentar algum dos efeitos indesejáveis listados acima, informe imediatamente o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis

A maioria dos efeitos indesejáveis são ligeiros a moderados.

Informe o seu médico se algum dos seguintes efeitos indesejáveis se agravar:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- sangue na camada que cobre a parte branca do olho (hemorragia da conjuntiva)
- vermelhidão na camada que cobre a parte branca do olho (hiperemia da conjuntiva)
- inflamação da parte colorida do olho (irite)
- dor no olho
- turvação do cristalino do olho (cataratas)
- manchas móveis na visão (moscas volantes)
- dor de cabeça

- dano no implante

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- hemorragia na parte de trás do olho
- sensação de que tem algo no olho
- irritação ou desconforto ocular: ardor, sensação de picadas, comichão, lacrimejar, vermelhidão
- náuseas, vômitos
- diminuição da pressão no interior do olho
- quando a substância gelatinosa na parte de trás do olho (vítreo) encolhe e se separa da camada (retina) na parte de trás do olho que deteta a luz (descolamento do vítreo)
- visão turva ou menos nítida
- inchaço da pálpebra, da parte transparente na frente do olho ou da camada que cobre a parte branca do olho
- inflamação da pálpebra: vermelhidão, dor, inchaço e comichão nas pálpebras ou descamação da pálpebra
- arranhão na superfície do olho (abrasão da córnea)
- pálpebra superior descaída
- comichão nos olhos
- adelgaçamento da parte branca do olho
- defeito da parte transparente (córnea) na parte da frente do olho
- corrimento ocular, aumento da produção de lágrimas ou olhos lacrimejantes
- olhos mais sensíveis à luz
- infecção da camada que cobre a parte branca do olho (conjuntivite)
- dor durante o procedimento
- inflamação da substância gelatinosa na parte de trás do olho (vitrite)
- separação da camada de vasos sanguíneos por baixo da parte branca do olho (descolamento da coróideia)
- hematoma à volta do olho após a cirurgia
- sangue à frente da parte colorida (a íris) do olho
- inflamação da parte colorida do olho (a íris) e do tecido circundante
- adelgaçamento da camada que cobre a parte branca do olho
- fixação da parte colorida do olho (a íris) a outras estruturas do olho (aderências da íris)
- defeito da camada que cobre a parte branca do olho

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- turvação do implante
- vermelhidão na parte branca do olho
- pontos expostos ou outros problemas após o procedimento de colocação do implante
- desconforto após uma recarga no local ou próximo do local do implante, ou desconforto após o procedimento
- formação de tecido cicatricial onde o implante foi inserido (fibrose)
- uma reação (por exemplo, inchaço) no local ou próximo do local do implante
- corpo estranho no olho
- inchaço após o procedimento

Se algum destes efeitos indesejáveis se tornar grave, informe o seu médico.

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 Susvimo

A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes da utilização, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido entre 9 °C e 30 °C durante um máximo de 24 horas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Susvimo

- A substância ativa é o ranibizumab. Um ml de solução contém 100 mg de ranibizumab. Cada frasco contém 39,5 mg de ranibizumab em 0,395 ml de solução.
- Os outros componentes são: cloridrato de histidina, polissorbato 20 (E 432), sacarose, água para preparações injetáveis.

Ver “Susvimo contém polissorbato 20” na secção 2 para mais informação.

Qual o aspeto de Susvimo e conteúdo da embalagem

Susvimo 100 mg/ml solução injetável (injetável) é uma solução límpida a ligeiramente opalescente (com um brilho pérola), incolor a ligeiramente acastanhada.

Cada embalagem de Susvimo contém um frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

Como preparar e administrar Susvimo

Frasco para injetáveis de dose única para uso intravítreo com o implante Contivue (fornecido separadamente). Não administre Susvimo por qualquer outra via que não seja o implante Contivue (por ex., não se destina a injeção intravítrea em bólus).

Não substitua Susvimo por ou com outras formulações de ranibizumab.

A solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e alteração de cor antes da administração. Susvimo é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada. Não utilize o medicamento se apresentar partículas, turvação ou alteração de cor.

O procedimento de enchimento inicial e colocação do implante e o procedimento de remoção do implante têm de ser realizados por um oftalmologista com experiência em cirurgia vitreorretiniana e com formação nos procedimentos relacionados com o implante. O procedimento de recarga do implante deve ser realizado por um oftalmologista com formação no procedimento de recarga do implante.

Leia e consulte as instruções de utilização fornecidas pelo fabricante do dispositivo de implante antes do enchimento inicial, colocação do implante, recarga ou remoção do implante Contivue.

Não prepare o medicamento até estar pronto para iniciar o procedimento de enchimento inicial e colocação do implante ou o procedimento de recarga.

Os procedimentos de enchimento inicial e colocação do implante, bem como de recarga, devem ser realizados com anestesia adequada em condições assépticas para minimizar o risco de infeção intraocular, de acordo com o padrão de cuidados.

Procedimento de enchimento inicial e colocação do implante

Dispositivos necessários para a administração:

- Agulha de transferência (calibre 19, 1½ pol.) (não incluída)
- Seringa Luer Lock (1 ml, ponta Luer Lock) (não incluída)
- Agulha de enchimento inicial Contivue
- Implante Contivue com conjunto da ferramenta de inserção

Utilizando uma técnica asséptica, o implante é enchido com 0,02 ml de solução injetável de Susvimo (ranibizumab) imediatamente antes da inserção no olho do doente. Devem ser seguidas as seguintes instruções para preparar a seringa:

1. Transferir a dose do frasco para injetáveis para a seringa
Fixe a agulha de transferência à seringa Luer Lock, retire a tampa da agulha e utilize-a para aspirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Susvimo para a seringa.
2. Remover o ar da seringa
Segure a seringa com a agulha voltada para cima e bata suavemente com o dedo na seringa até que quaisquer bolhas de ar subam à superfície. Empurre lentamente a haste do êmbolo até que todo o ar seja expelido da seringa e da agulha, preservando a maior quantidade possível de solução de Susvimo, de modo a encher completamente o implante. Retire e elimine adequadamente a agulha de transferência.

3. Fixar a agulha para enchimento inicial (tampa azul)

Fixe a agulha para enchimento inicial à seringa Luer Lock e retire a tampa da agulha. Remova o ar da seringa, conforme descrito no passo 2 acima, assegurando que, ao empurrar a haste do êmbolo, é visível uma gota de solução de Susvimo na ponta da agulha.

4. Inspeccionar a seringa para detetar bolhas de ar

Inspeccione a seringa e o conector da agulha para confirmar a ausência de bolhas de ar. Se estiverem presentes bolhas de ar, continue a remover o ar da seringa, conforme descrito acima, e volte a inspecioná-la.

A seringa está agora pronta para ser colocada no conjunto da ferramenta de inserção e para encher o implante com a solução de Susvimo. Utilize a seringa no prazo de **15 minutos** após a remoção de todo o ar, para evitar que a solução de Susvimo seque na agulha e impeça o fluxo do líquido.

Uma vez cheio o implante, não volte a colocar a tampa na agulha de enchimento inicial nem a separe da seringa. Elimine a seringa usada, juntamente com a agulha de enchimento inicial, num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com os requisitos locais.

Procedimento de recarga do implante

Dispositivos necessários para a administração:

- Agulha de transferência (calibre 19, 1½ pol.) (não incluída)
- Seringa Luer Lock (1 ml, ponta Luer Lock) (não incluída)
- Agulha de recarga Contivue

O conteúdo do implante será extraído simultaneamente à medida que o implante é enchido com 0,02 ml de solução injetável de Susvimo (ranibizumab) de substituição, usando uma técnica asséptica. Devem ser seguidas as seguintes instruções para preparar a seringa:

1. Transferir a dose do frasco para injetáveis para a seringa

Fixe a agulha de transferência à seringa Luer Lock, retire a tampa da agulha e utilize-a para aspirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Susvimo para a seringa.

2. Remover o ar da seringa

Segure a seringa com a agulha voltada para cima e bata suavemente com o dedo na seringa até que quaisquer bolhas de ar subam à superfície. Empurre lentamente a haste do êmbolo até que todo o ar seja expelido da seringa e da agulha, preservando a maior quantidade possível de solução de Susvimo, de modo a encher completamente o implante. Retire e elimine adequadamente a agulha de transferência.

3. Fixar a agulha de recarga (tampa transparente)

Fixe a agulha de recarga à seringa Luer Lock e retire a tampa da agulha.

4. Remover o ar da seringa e ajustar a dose

Remova o ar da seringa, conforme descrito no passo 2 acima. Empurre lentamente a haste do êmbolo até que todo o ar seja expelido da seringa e da agulha e a dose de solução de Susvimo na seringa seja ajustada para 0,1 ml.

5. Inspeccionar a seringa para detetar bolhas de ar

Inspeccione a seringa e o conector da agulha utilizando ampliação, para confirmar a ausência de bolhas de ar.

A seringa está agora pronta para o procedimento de recarga. Utilize a seringa no prazo de **15 minutos** após a remoção de todo o ar, para evitar que a solução de Susvimo seque na agulha e impeça o fluxo do líquido.

Depois de trocado o conteúdo do implante, não volte a colocar a tampa na agulha de recarga nem a separe da seringa. Elimine a seringa usada, juntamente com a agulha de recarga, num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com os requisitos locais.