

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente adulto

Byooviz 10 mg/mL soluzione iniettabile ranibizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

ADULTI

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Byooviz e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Byooviz
3. Come le verrà somministrato Byooviz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Byooviz
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Byooviz e a cosa serve

Cos'è Byooviz

Byooviz è una soluzione che deve essere iniettata nell'occhio. Byooviz fa parte di un gruppo di medicinali chiamati agenti antineovascolarizzazione. Contiene un principio attivo chiamato ranibizumab.

A che cosa serve Byooviz

Byooviz è usato negli adulti per trattare diverse patologie dell'occhio che causano una diminuzione della visione.

Queste patologie derivano da un danno alla retina (strato sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio) causato da:

- Crescita di vasi sanguigni anormali che lasciano fuoriuscire liquidi. Questo si osserva in patologie come la degenerazione maculare correlata all'età (AMD) e la retinopatia diabetica proliferante (PDR, una patologia causata dal diabete). Può essere associato con neovascolarizzazione coroideale (CNV) dovuta a miopia patologica (PM), strie angioidi, corioretinopatia sierosa centrale o CNV infiammatoria.
- Edema maculare (gonfiore al centro della retina). Questo gonfiore può essere causato dal diabete (una patologia chiamata edema maculare diabetico (DME)) o dal blocco delle vene retiniche (una patologia chiamata occlusione venosa retinica (RVO)).

Come funziona Byooviz

Byooviz riconosce e lega specificatamente una proteina chiamata fattore di crescita vascolare endoteliale umano A (VEGF-A) presente nell'occhio. Quando in eccesso, VEGF-A causa una crescita anormale dei vasi sanguigni e gonfiore nell'occhio che possono portare ad una diminuzione della visione in patologie come AMD, DME, PDR, RVO, PM e CNV. Legando il VEGF-A, Byooviz può bloccare la sua azione e prevenire la crescita anormale e il gonfiore.

In queste patologie, Byooviz può aiutare a stabilizzare e in molti casi a migliorare la visione.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Byooviz

Non deve ricevere Byooviz

- se è allergico al ranibizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione in un occhio o nella zona circostante.
- se ha dolore o rossore (grave infiammazione intraoculare) in un occhio.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di ricevere Byooviz.

- Byooviz viene somministrato mediante un'iniezione nell'occhio. Occasionalmente, dopo il trattamento con Byooviz possono verificarsi un'infezione nella parte interna dell'occhio, dolore o arrossamento (infiammazione) distacco o lacerazione di uno degli strati nella parte posteriore dell'occhio (distacco o lacerazione retinica e distacco o lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), o offuscamento del cristallino (cataratta). È importante identificare e trattare un'infezione o distacco retinico appena possibile. Informi immediatamente il medico se si verificano segni quali dolore all'occhio o aumento del fastidio, peggioramento dell'arrossamento dell'occhio, offuscamento o calo della visione, un aumento del numero di corpuscoli nella visione o aumento della sensibilità alla luce.
- In alcuni pazienti, subito dopo l'iniezione può aumentare la pressione dell'occhio per un breve periodo. Questo evento è qualcosa di cui può non accorgersi, pertanto il medico deve eseguire un controllo dopo ogni iniezione.
- Informi il medico se ha avuto precedenti problemi o trattamenti agli occhi, o se ha avuto un ictus o segni di attacchi ischemici transitori (debolezza o paralisi degli arti o della faccia, difficoltà nel parlare o capire). Queste informazioni saranno prese in considerazione per valutare se Byooviz è il trattamento appropriato per lei.

Vedere paragrafo 4 ("Possibili effetti indesiderati") per informazioni più dettagliate sugli effetti indesiderati che possono verificarsi durante la terapia con Byooviz.

Bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età)

L'uso di Byooviz nei bambini e adolescenti non è stato stabilito e pertanto non è raccomandato.

Altri medicinali e Byooviz

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno i tre mesi successivi dopo l'ultima iniezione di Byooviz.
- Non vi sono esperienze sull'uso di Byooviz in donne in gravidanza. Byooviz non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non superi il potenziale rischio per il feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza ne parli con il medico prima di prendere Byooviz.
- Non è raccomandato l'uso di Byooviz durante l'allattamento al seno in quanto piccole quantità di ranibizumab possono passare nel latte materno. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima del trattamento con Byooviz.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo il trattamento con Byooviz può manifestarsi un temporaneo offuscamento della visione. Se ciò accade, non guidi e non usi macchinari fino a quando questa condizione non si sia risolta.

3. Come le verrà somministrato Byooviz

Byooviz è somministrato dal medico oculista come una singola iniezione nell'occhio sotto anestesia locale. La dose usuale di un'iniezione è di 0,05 mL (che contengono 0,5 mg di principio attivo). L'intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio deve essere almeno di quattro settimane. Tutte le

iniezioni le saranno somministrate dal medico oculista.

Prima dell'iniezione, il medico pulirà accuratamente l'occhio per prevenire un'infezione. Il medico le darà anche un anestetico locale per ridurre o prevenire qualsiasi dolore possa insorgere con l'iniezione.

Il trattamento viene iniziato con una iniezione di Byooviz al mese. Il medico monitorerà le condizioni dell'occhio e, sulla base della risposta al trattamento, deciderà se e quando è necessario un ulteriore trattamento.

Istruzioni dettagliate per l'utilizzatore si trovano alla fine di questo foglio illustrativo alla voce "Come preparare e somministrare Byooviz".

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Byooviz può essere usato per pazienti di 65 anni di età ed oltre senza aggiustamenti della dose.

Prima di interrompere il trattamento con Byooviz

Se sta considerando di interrompere il trattamento con Byooviz, si rechi alla successiva visita e ne discuta con il medico. Il medico la consiglierà e deciderà per quanto tempo lei dovrà essere trattato con Byooviz.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati associati alla somministrazione di Byooviz sono dovuti sia al medicinale stesso sia alla procedura d'iniezione e per la maggior parte interessano l'occhio.

Gli effetti indesiderati più gravi sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati gravi comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10): distacco o lacerazione nella parte posteriore dell'occhio (distacco o lacerazione retinica), che si manifesta con lampi di luce con corpi mobili fino ad arrivare ad una temporanea riduzione della vista, o ad opacità del cristallino (cataratta).

Effetti indesiderati gravi non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100): cecità, infezione del globo oculare (endoftealmite) con infiammazione all'interno dell'occhio.

I sintomi che può provare sono dolore all'occhio o aumentato fastidio dell'occhio, peggioramento dell'arrossamento oculare, offuscamento o calo della visione, aumento del numero di corpuscoli nella visione o aumento della sensibilità alla luce. **Si rivolga immediatamente al medico se uno di questi effetti indesiderati si manifesta.**

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)

Gli effetti indesiderati visivi comprendono: infiammazione dell'occhio, emorragia nella parte posteriore dell'occhio (emorragia della retina), disturbi visivi, dolore oculare, corpuscoli o macchie nella visione (corpi mobili), arrossamento oculare localizzato, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, aumentata produzione di lacrime, infiammazione o infezione del margine palpebrale, secchezza oculare, arrossamento o prurito dell'occhio e aumento della pressione all'interno dell'occhio.

Gli effetti indesiderati non visivi comprendono: mal di gola, congestione nasale, naso che cola, cefalea e dolore alle articolazioni.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi in seguito al trattamento con Byooviz sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati comuni

Gli effetti indesiderati visivi comprendono: diminuzione dell'acuità visiva, gonfiore di una parte dell'occhio (uvea, cornea), infiammazione della cornea (parte anteriore dell'occhio), piccoli segni sulla superficie dell'occhio, visione offuscata, sanguinamento nel sito di iniezione, sanguinamento nell'occhio,

secrezione dall'occhio con prurito, arrossamento e gonfiore (congiuntivite), sensibilità alla luce, fastidio all'occhio, gonfiore della palpebra, dolore palpebrale.

Gli effetti indesiderati non visivi comprendono: infezione del tratto urinario, diminuzione dei globuli rossi (con sintomi come stanchezza, affanno, capogiri, pallore), ansia, tosse, nausea, reazioni allergiche come rash, orticaria, prurito e arrossamento della cute.

Effetti indesiderati non comuni

Gli effetti indesiderati visivi comprendono: infiammazione ed emorragia nella parte anteriore dell'occhio, raccolta di pus nell'occhio, modificazioni della parte centrale della superficie oculare, dolore o irritazione nel sito di iniezione, sensazione anormale nell'occhio, irritazione palpebrale.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Byooviz

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo scad. e dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperature non superiori a 30°C per un massimo di 2 mesi.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usi una confezione che sia danneggiata.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Byooviz

- Il principio attivo è ranibizumab. Ogni mL contiene 10 mg di ranibizumab. Ogni flaconcino contiene 2,3 mg di ranibizumab in 0,23 mL di soluzione. Questo fornisce una quantità utile alla somministrazione di una dose singola di 0,05 mL contenente 0,5 mg di ranibizumab.
- Gli altri componenti sono α,α -trealosio diidrato; istidina cloridrato, monoidrato; istidina; polisorbato 20; acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Byooviz e contenuto della confezione

Byooviz è una soluzione iniettabile in un flaconcino (0,23 mL). La soluzione è acquosa, limpida, da incolore a giallo pallido.

Sono disponibili 2 diverse confezioni:

Flaconcino da solo

Confezione contenente un flaconcino di vetro di ranibizumab con tappo di gomma clorobutilica. Il flaconcino è monouso.

Flaconcino + ago filtro + ago per iniezione

Confezione contenente un flaconcino di vetro di ranibizumab con tappo di gomma clorobutilica, un ago-filtro smussato (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 micrometri) per il prelievo del contenuto del flaconcino e un ago per iniezione (30G x 1½", 0,3 mm x 13 mm). Tutti i componenti sono monouso.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

LE INFORMAZIONI SEGUENTI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE AGLI OPERATORI SANITARI:

Si prega di far riferimento anche al paragrafo 3 “Come le verrà somministrato Byooviz”.

Come preparare e somministrare Byooviz agli adulti

Flaconcini monouso, solo per uso intravitreo.

Byooviz deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Nell'AMD essudativa, nella CNV, nella PDR e nella diminuzione visiva dovuta a DME, o nell'edema maculare secondario ad RVO, la dose raccomandata di Byooviz è di 0,5 mg in una singola iniezione intravitreale. Questa corrisponde ad un volume iniettato di 0,05 mL. L'intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio deve essere almeno di quattro settimane.

Il trattamento è iniziato con una iniezione al mese fino a che è ottenuta la massima acuità visiva e/o non ci sono segni di attività della patologia quali variazioni nell'acuità visiva e alterazioni di altri segni e sintomi della patologia durante il trattamento continuativo. Nei pazienti con AMD essudativa, DME, PDR e RVO, può essere necessario iniziare la terapia con tre o più iniezioni mensili consecutive.

Pertanto, gli intervalli di monitoraggio e di trattamento devono essere decisi dal medico e devono essere basati sull'attività della patologia, come accertato mediante valutazione dell'acuità visiva e/o dei parametri anatomici.

Se, secondo l'opinione del medico, l'acuità visiva e i parametri anatomici indicano che il paziente non trae beneficio dal trattamento continuativo, Byooviz deve essere interrotto.

Il monitoraggio dell'attività della patologia può comprendere l'esame clinico, valutazioni funzionali o tecniche di imaging (ad esempio tomografia a coerenza ottica o angiografia con fluoresceina).

Se i pazienti sono in trattamento secondo un regime “treat-and-extend”, al raggiungimento della massima acuità visiva e/o in assenza di segni di attività della patologia, gli intervalli di trattamento possono essere gradualmente estesi fino a che non si ripresentino i segni della patologia o si evidenzino un peggioramento della funzione visiva. L'intervallo di trattamento deve essere gradualmente esteso di al massimo due settimane in pazienti con AMD essudativa e può essere esteso fino ad un mese nei pazienti con DME. Gli intervalli di trattamento possono anche essere gradualmente estesi anche nel trattamento dell'RVO e della PDR, tuttavia non ci sono dati sufficienti per stabilire la durata di questi intervalli. Al reinsorgere dell'attività di malattia, l'intervallo di trattamento deve essere ridotto di conseguenza.

Il trattamento della diminuzione visiva causata da CNV deve essere determinata individualmente per ogni paziente sulla base dell'attività della malattia. Alcuni pazienti possono aver bisogno solo di una iniezione durante i primi 12 mesi; altri possono avere bisogno di un trattamento più frequente, fino a una iniezione mensile. Per CNV secondaria a miopia patologica (PM), molti pazienti possono aver bisogno solo di una o due iniezioni durante il primo anno.

Ranibizumab e fotocoagulazione laser nel DME e nell'edema maculare secondario a BRVO

C'è una certa esperienza di ranibizumab somministrato in concomitanza con la fotocoagulazione laser. Quando impiegato nello stesso giorno, ranibizumab deve essere somministrato almeno 30 minuti dopo la fotocoagulazione laser. Ranibizumab può essere somministrato a pazienti che hanno ricevuto in precedenza una fotocoagulazione laser.

Ranibizumab e terapia fotodinamica con verteporfina nella CNV secondaria a PM

Non ci sono esperienze sulla somministrazione di ranibizumab in associazione a verteporfina.

Prima della somministrazione Byooviz deve essere controllato visivamente per evidenziare la presenza di particelle e alterazioni cromatiche.

La procedura per l'iniezione deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani, guanti sterili, un telino sterile e un blefarostato sterile (o equivalente) e la possibilità di eseguire una paracentesi sterile (se necessaria). Prima di effettuare la procedura intravitreale si deve valutare attentamente l'anamnesi del paziente per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità. Prima dell'iniezione deve essere somministrata un'anestesia adeguata ed un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale, come da pratica clinica.

Flaconcino da solo

Il flaconcino è monouso. Dopo l'iniezione il prodotto non utilizzato deve essere gettato. Ogni flaconcino che mostra segni di danneggiamento o manomissione non deve essere usato. La sterilità non può essere garantita se il sigillo della confezione non è intatto.

Per la preparazione e l'iniezione intravitreale sono necessari i dispositivi medici monouso sotto riportati:

- un ago filtro da 5 µm (18G)
- un ago per iniezione (30G x ½")
- una siringa sterile da 1 mL (con un segno a 0,05 mL).

Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di Byooviz.

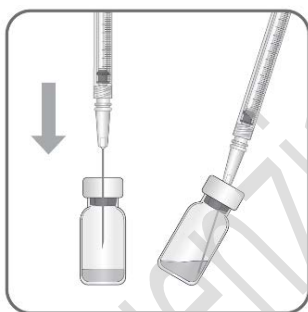
Flaconcino + ago filtro + ago per iniezione

Tutti i componenti sono sterili e monouso. Ogni componente con confezione che mostra segni di danneggiamento o manomissione non deve essere usato. La sterilità non può essere garantita se il sigillo della confezione del componente non è intatto. Il riutilizzo può causare infezione o altra malattia/lesione.

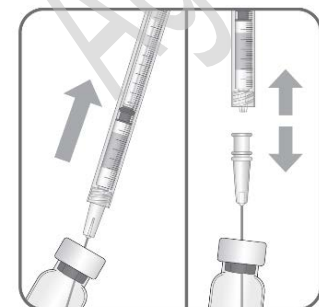
Per la preparazione e l'iniezione intravitreale sono necessari i seguenti dispositivi medici monouso:

- un ago filtro da 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fornito)
- un ago per iniezione (30G x 1½", 0,3 mm x 13 mm, fornito)
- una siringa sterile da 1 mL (con un segno a 0,05 mL non inclusa all'interno della confezione di Byooviz)

Per preparare Byooviz per l'iniezione intravitreale nei pazienti adulti, si prega di seguire le seguenti istruzioni:



1. Disinfettare la parte esterna del tappo di gomma del flaconcino prima del prelievo.

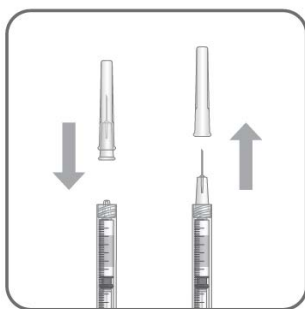


2. Montare su di una siringa da 1 mL un ago filtro da 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) in asepsi. Inserire l'ago filtro spuntato al centro del tappo fino a che non tocchi il fondo del flaconcino.

3. Prelevare tutto il liquido dal flaconcino tenendolo in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare il completo prelievo.

4. Assicurarsi che lo stantuffo della siringa sia tirato sufficientemente indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago filtro.

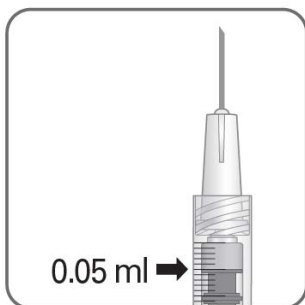
5. Lasciare l'ago filtro spuntato nel flaconcino e staccare la siringa da questo. Eliminare l'ago filtro dopo aver prelevato il contenuto del flaconcino e non utilizzarlo per l'iniezione intravitreale.



6. Montare saldamente ed in asepsi un ago per iniezione (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) sulla siringa.

7. Rimuovere attentamente il cappuccio dall'ago per iniezione senza disconnettere l'ago per iniezione dalla siringa.

Nota: tenere la base dell'ago per iniezione mentre si rimuove il cappuccio.



8. Espellere attentamente l'aria e la soluzione in eccesso dalla siringa e aggiustare la dose a 0,05 mL contrassegnati sulla siringa. La siringa è pronta per l'iniezione.

Nota: non pulire l'ago per iniezione. Non tirare indietro lo stantuffo.

Inserire l'ago per iniezione 3,5-4,0 mm posteriormente al limbus, in camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare. Iniettare il volume d'iniezione di 0,05 mL; cambiare la sede sclerale per le iniezioni successive.

Dopo l'iniezione, non ricoprire l'ago o staccarlo dalla siringa. Smaltire la siringa usata insieme con l'ago in un apposito contenitore o in conformità alla normativa locale vigente.