

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mozobil, 20 mg/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 20 mg di plerixafor.

Ciascun flaconcino contiene 24 mg di plerixafor in 1,2 ml di soluzione.

Eccipienti con effetti noti:

Ciascun ml contiene circa 5 mg (0,2 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido, con un pH di 6,0 - 7,5 e un'osmolalità di 260 - 320 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pazienti adulti

Mozobil è indicato in combinazione con il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti adulti con linfoma o mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti pediatrici (età compresa tra 1 e meno di 18 anni)

Mozobil è indicato in combinazione con il G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in bambini con linfoma o tumori maligni solidi:

- preventivamente, quando ci si attende che nel giorno previsto per la raccolta, dopo un'adeguata mobilizzazione mediante il G-CSF (con o senza chemioterapia), il conteggio delle cellule staminali circolanti sia insufficiente in riferimento alla resa desiderata di cellule staminali ematopoietiche, o
- nel caso in cui in precedenza non si sia riusciti a raccogliere sufficienti cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Mozobil deve essere iniziata e supervisionata da un medico esperto in oncologia e/o ematologia. Le procedure di mobilizzazione e aferesi devono essere eseguite in collaborazione con un centro oncologico-ematologico con un'esperienza soddisfacente in questo campo e in cui il monitoraggio delle cellule progenitrici ematopoietiche possa essere realizzato correttamente.

Un'età superiore ai 60 anni e/o una precedente chemioterapia mielosoppressiva e/o una precedente chemioterapia estensiva e/o un picco di cellule staminali circolanti inferiore a 20 cellule staminali/microlitro sono stati identificati come fattori predittivi di scarsa mobilizzazione.

Posologia

Pazienti adulti La dose raccomandata di plerixafor somministrato mediante iniezione sottocutanea (SC) è:

- 20 mg in dose fissa oppure 0,24 mg/kg di peso corporeo per pazienti che pesano \leq 83 kg (vedere paragrafo 5.2).
- 0,24 mg/kg di peso corporeo per pazienti che pesano $>$ 83 kg.

Pazienti pediatrici (età compresa tra 1 e meno di 18 anni)

La dose giornaliera raccomandata di plerixafor per iniezione sottocutanea (SC) è pari a:

- 0,24 mg/kg di peso corporeo (vedere paragrafo 5.1).

Ciascun flaconcino di plerixafor è riempito per fornire 1,2 ml di soluzione acquosa iniettabile di plerixafor 20 mg/ml contenente 24 mg di plerixafor.

Plerixafor deve essere aspirato in una siringa le cui dimensioni devono essere stabilite in base al peso del paziente.

Per i pazienti con peso corporeo basso, ovvero fino a 45 kg, è possibile utilizzare una siringa da 1 ml per l'uso nei bambini. Questo tipo di siringa presenta gradazioni maggiori per 0,1 ml e minori per 0,01 ml ed è pertanto adatto a somministrare plerixafor a una dose di 240 μ g/kg a pazienti pediatrici con peso corporeo pari ad almeno 9 kg.

Per i pazienti con peso superiore ai 45 kg, è possibile utilizzare una siringa da 1 ml o 2 ml con gradazioni che consentano di misurare un volume da 0,1 ml.

Deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea da 6 a 11 ore prima dell'inizio di ogni aferesi dopo 4 giorni di pre-trattamento con G-CSF. Negli studi clinici, Mozobil è stato comunemente utilizzato per un periodo compreso tra 2 e 4 giorni consecutivi (e fino a 7).

Il peso utilizzato per calcolare la dose di plerixafor deve essere ottenuto entro 1 settimana precedente alla prima dose di plerixafor. Negli studi clinici, la dose di plerixafor è stata calcolata in base al peso corporeo nei pazienti fino al 175% del peso corporeo ideale. La dose di plerixafor e il trattamento dei pazienti con un peso superiore al 175% del peso corporeo ideale non è stata esaminata. Il peso corporeo ideale può essere determinato utilizzando le seguenti equazioni:

$$\begin{aligned} \text{maschio (kg):} & \quad 50 + 2,3 \times ((\text{Altezza (cm)} \times 0,394) - 60); \\ \text{femmina (kg):} & \quad 45,5 + 2,3 \times ((\text{Altezza (cm)} \times 0,394) - 60). \end{aligned}$$

Considerando l'incremento dell'esposizione con l'aumento del peso corporeo, la dose di plerixafor non deve eccedere 40 mg/die.

Medicinali concomitanti raccomandati

Negli studi clinici pivotal a supporto dell'utilizzo di Mozobil, tutti i pazienti hanno ricevuto dosi mattutine giornaliere di 10 μ g/kg di G-CSF per 4 giorni consecutivi prima della dose iniziale di plerixafor e per ogni mattina prima dell'aferesi.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

I pazienti con clearance della creatinina di 20-50 ml/min devono ricevere una dose ridotta di plerixafor di un terzo a 0,16 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici relativi a tale aggiustamento della dose sono limitati. L'esperienza clinica è al momento insufficiente per fornire delle raccomandazioni su posologie alternative per i pazienti con clearance della creatinina $<$ 20ml/min, così come per i pazienti in emodialisi.

Considerando l'incremento dell'esposizione con l'aumento del peso corporeo, la dose non deve superare 27 mg/die qualora la clearance della creatinina risulti inferiore a 50 ml/min.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mozobil nei bambini (con età compresa tra 1 e meno di 18 anni) sono state studiate in uno studio in aperto, multicentrico e controllato (vedere i paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2)..

Pazienti anziani (> 65 anni)

Nei pazienti anziani con una funzionalità renale normale non sono necessarie variazioni di dose. Si raccomanda l'aggiustamento della dose nei pazienti anziani con clearance della creatinina ≤ 50 ml/min (consultare sottoparagrafo precedente *compromissione renale*). In generale, si deve scegliere con cura la dose per pazienti anziani data la frequenza maggiore di diminuzione della funzionalità renale con l'avanzare dell'età.

Modo di somministrazione

Mozobil è per iniezione sottocutanea. Ciascun flaconcino è monouso.

I flaconcini devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione e non devono essere utilizzati in presenza di particolato o scolorimento. Dato che Mozobil si presenta come una formulazione sterile e priva di conservanti, si deve seguire la tecnica asettica in fase di trasferimento del contenuto del flaconcino in una siringa adatta alla somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 6.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mobilizzazione di cellule tumorali in pazienti con linfoma e mieloma multiplo

Utilizzando Mozobil insieme al G-CSF per la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche in pazienti con linfoma o mieloma multiplo, cellule tumorali possono essere rilasciate dal midollo e successivamente raccolte nel prodotto della leucaferesi. I risultati hanno mostrato che, in caso siano mobilizzate cellule tumorali, il numero di cellule tumorali mobilizzate non è aumentato dall'uso di Mozobil e G-CSF rispetto all'uso del solo G-CSF.

Mobilizzazione di cellule tumorali in pazienti affetti da leucemia

In un programma di uso compassionevole, Mozobil e G-CSF sono stati somministrati in pazienti con leucemia mieloide acuta e leucemia plasmacellulare. In alcuni casi, tali pazienti hanno manifestato un incremento nel numero di cellule leucemiche in circolazione. Allo scopo di mobilizzare le cellule staminali ematopoietiche, plerixafor può causare la mobilizzazione di cellule leucemiche e la conseguente contaminazione del prodotto dell'afèresi. Pertanto, plerixafor non è raccomandato per la mobilizzazione e la raccolta di cellule staminali ematopoietiche in pazienti affetti da leucemia.

Effetti ematologici

Iperleucocitosi

La somministrazione di Mozobil insieme a G-CSF aumenta i leucociti in circolazione, così come le popolazioni di cellule staminali ematopoietiche. I conteggi dei globuli bianchi devono essere monitorati durante la terapia con Mozobil. È opportuno affidarsi al giudizio clinico in fase di somministrazione di Mozobil in pazienti con conteggi dei neutrofili nel sangue periferico superiori a $50 \times 10^9/L$.

Trombocitopenia

La trombocitopenia è una complicazione conosciuta dell'afèresi ed è stata osservata in pazienti ai quali è stato somministrato Mozobil. I conteggi delle piastrine devono essere monitorati in tutti i pazienti ai quali viene somministrato Mozobil e che vengono sottoposti ad afèresi.

Reazioni allergiche

Mozobil è stato eccezionalmente associato a potenziali reazioni sistemiche correlate all'iniezione sottocutanea, come orticaria, gonfiore periorbitale, dispnea o ipossia (vedere paragrafo 4.8). I sintomi hanno risposto ai trattamenti (ad es. antistaminici, corticosteroidi, idratazione od ossigeno supplementare) o si sono risolti spontaneamente. Dall'esperienza post-marketing in tutto il mondo sono stati segnalati casi di reazioni anafilattiche, compreso shock anafilattico. Si devono adottare le dovute precauzioni per la possibilità di tali reazioni.

Reazioni vasovagali

A seguito di iniezioni sottocutanee possono verificarsi reazioni vasovagali, ipotensione ortostatica e/o sincope (vedere paragrafo 4.8). Devono essere prese le dovute precauzioni data la possibilità di tali reazioni.

Effetti sulla milza

In studi preclinici, aumenti assoluti o relativi del peso della milza associati all'ematopoiesi extramidollare sono stati osservati a seguito della somministrazione sottocutanea giornaliera prolungata (da 2 a 4 settimane) di plerixafor nei ratti a dosi circa 4 volte superiori rispetto alla dose raccomandata nell'uomo.

L'effetto di plerixafor sulle dimensioni della milza nei pazienti non è stato valutato specificatamente in studi clinici. Sono stati riportati casi di ingrossamento e/o rottura della milza dopo la somministrazione di Mozobil in combinazione con il fattore di crescita G-CSF. I soggetti che ricevono Mozobil in combinazione con G-CSF e riportano un dolore addominale sul lato superiore sinistro e/o dolore scapolare o alle spalle devono essere valutati relativamente all'integrità splenica.

Sodio

Mozobil contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli esami *in vitro* hanno mostrato che plerixafor non è stato metabolizzato dagli enzimi CYP P450 e che non ha inibito né indotto gli enzimi CYP P450. In uno studio *in vitro*, plerixafor non ha agito come substrato o inibitore della P-glicoproteina.

In studi clinici su pazienti affetti da linfoma non Hodgkin, l'aggiunta di rituximab a un regime di mobilitazione di plerixafor e G-CSF non ha avuto impatto sulla sicurezza dei pazienti o sulla produzione di cellule CD34+.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono ricorrere a un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti riguardanti l'uso di plerixafor in donne in gravidanza.

Il meccanismo farmacodinamico di azione suggerisce che plerixafor può causare malformazioni congenite se somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Mozobil non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento con plerixafor.

Allattamento

Non è noto se plerixafor venga escreto nel latte materno. Pertanto, non è possibile escludere un rischio per il lattante. L'allattamento con latte materno deve essere dunque interrotto durante il trattamento con Mozobil.

Fertilità

Gli effetti di plerixafor sulla fertilità maschile e femminile non sono noti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mozobil può avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Alcuni pazienti hanno manifestato vertigini, affaticamento o reazioni vasovagali; pertanto si consiglia di prestare attenzione in caso di guida o di utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza sul Mozobil in combinazione con G-CSF in pazienti oncologici con linfoma e mieloma multiplo sono stati ottenuti da 2 studi di Fase III controllati con placebo (301 pazienti) e da 10 studi di Fase II non controllati (242 pazienti). I pazienti sono stati trattati principalmente con dosi giornaliere da 0,24 mg/kg di plerixafor mediante iniezione sottocutanea. L'esposizione al plerixafor in tali studi si è protratta per un periodo compreso tra 1 e 7 giorni consecutivi (mediana = 2 giorni).

Nei due studi di Fase III in pazienti con linfoma non Hodgkin e mieloma multiplo (denominati rispettivamente AMD3100-3101 e AMD3100-3102), un totale di 301 pazienti sono stati trattati nel gruppo Mozobil e G-CSF e 292 pazienti sono stati trattati nel gruppo placebo e G-CSF. I pazienti hanno ricevuto dosi mattutine giornaliere da 10 µg/kg di G-CSF per 4 giorni prima della dose iniziale di plerixafor o placebo e ogni mattina prima dell'aferesi. Le reazioni avverse occorse più frequentemente con Mozobil e G-CSF rispetto a placebo e G-CSF e riportate come correlate in $\geq 1\%$ dei pazienti che hanno ricevuto Mozobil, durante la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche e l'aferesi e prima del trattamento ablattivo/chemioterapico in preparazione del trapianto, sono mostrate nella Tabella 1.

Dal trattamento ablattivo/chemioterapico in preparazione del trapianto fino a 12 mesi post-trapianto, non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza delle reazioni avverse tra i gruppi di trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse vengono elencate in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza. Le frequenze vengono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse occorse più frequentemente con Mozobil rispetto al placebo e considerate come correlate a Mozobil durante la mobilizzazione e l'aferesi negli studi di fase III

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Splenomegalia, rottura splenica (vedere paragrafo 4.4) **
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Reazione allergica* Reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)**
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia
Non comune	Sogni anomali, incubi
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, emicrania
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea, nausea
Comune	Vomito, dolore addominale, disturbi gastrici, dispepsia, gonfiore addominale, stipsi, flatulenza, ipoestesia orale, secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Reazioni al sito di iniezione e infusione
Comune	Affaticamento, malessere

* La frequenza delle reazioni allergiche presentata è basata sulle reazioni avverse che si sono verificate negli studi in oncologia (679 pazienti). Gli eventi hanno incluso uno o più dei seguenti disturbi: orticaria (n = 2), gonfiore periorbitale (n = 2), dispnea (n = 1) o ipossia (n = 1). Tali eventi sono stati in genere lievi o moderati e si sono verificati entro circa 30 min dalla somministrazione di Mozobil.

** da esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate in pazienti con linfoma e mieloma multiplo che hanno assunto Mozobil negli studi controllati di Fase III e in studi non controllati, incluso uno studio di Fase II sul Mozobil come monoterapia per la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche, sono simili. Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza delle reazioni avverse per i pazienti oncologici dovuta a malattia, età o sesso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infarto miocardico

Negli studi clinici, 7 dei 679 pazienti oncologici sono stati colpiti da infarto miocardico dopo la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche con plerixafor e G-CSF. Tutti gli eventi sono avvenuti almeno 14 giorni dopo l'ultima somministrazione di Mozobil. Inoltre, due pazienti oncologici di sesso femminile nel programma di uso compassionevole sono stati colpiti da infarto miocardico dopo la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche con plerixafor e G-CSF. Uno di questi eventi si è verificato 4 giorni dopo l'ultima somministrazione di Mozobil. La mancanza di un rapporto temporale in 8 dei 9 pazienti, unita al profilo di rischio dei pazienti con infarto miocardico, non suggerisce che Mozobil conferisca un rischio indipendente di infarto miocardico in pazienti che ricevono anche il G-CSF.

Iperleucocitosi

Sono stati osservati conteggi dei globuli bianchi di $100 \times 10^9/l$ o superiori nel giorno precedente o in qualunque giorno di aferesi, nel 7% dei pazienti che hanno ricevuto Mozobil e nell'1% dei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi di Fase III. Non sono stati osservati complicazioni o sintomi clinici di leucostasi.

Reazioni vasovagali

Negli studi clinici di Mozobil su volontari sani e oncologici, meno dell'1% dei soggetti ha manifestato reazioni vasovagali (ipotensione ortostatica e/o sincope), a seguito della somministrazione sottocutanea di dosi di plerixafor $\leq 0,24$ mg/kg. La maggioranza di tali eventi si è verificata entro 1 ora dalla somministrazione di Mozobil.

Patologie gastrointestinali

Negli studi clinici di Mozobil su pazienti oncologici, sono stati riportati rari eventi gastrointestinali gravi, inclusi diarrea, nausea, vomito e dolore addominale.

Parestesia

La parestesia è stata osservata comunemente in pazienti oncologici sottoposti a trapianto autologo in seguito ai molteplici interventi per la malattia. Negli studi di Fase III controllati con placebo, l'incidenza della parestesia è stata rispettivamente del 20,6% e del 21,2% nei gruppi plerixafor e placebo.

Pazienti anziani

Nei due studi clinici controllati con placebo di plerixafor, il 24% dei pazienti aveva un'età ≥ 65 anni. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza delle reazioni avverse in tali pazienti anziani, se confrontata con quella dei pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

Trenta pazienti sono stati trattati con 0,24 mg/kg di Mozobil in uno studio in aperto, multicentrico e controllato (DFI 12860) (vedere paragrafo 5.1).

Il profilo di sicurezza in questo studio pediatrico si è rivelato in linea con quello riscontrato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In base ai dati limitati relativi alle dosi superiori a quella raccomandata e fino a 0,48 mg/kg, la frequenza delle patologie gastrointestinali, delle reazioni vasovagali, dell'ipotensione ortostatica e/o della sincope può essere superiore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunostimolanti; codice ATC: L03AX16

Meccanismo d'azione

Plerixafor è un derivato del biciclam, un antagonista reversibile selettivo del recettore di chemochine CXCR4 in grado di bloccare il legame del suo legante affine, il fattore derivato dalle cellule stromali-1 α (SDF-1 α), definito anche CXCL12. La leucocitosi e gli incrementi nei livelli di cellule progenitriche ematopoietiche in circolazione indotti dal plerixafor si ritengono un risultato della rottura del legame del CXCR4 con il suo legante affine, con la conseguente comparsa di cellule pluripotenti e mature nella circolazione sistemica. Le cellule CD34+ mobilizzate dal plerixafor sono funzionali e in grado di attecchire con una capacità di ripopolamento a lungo termine.

Effetti farmacodinamici

In studi farmacodinamici su volontari sani del solo plerixafor, il picco di mobilizzazione delle cellule CD34+ è stato osservato dalle 6 alle 9 ore dopo la somministrazione. In studi farmacodinamici in volontari sani di plerixafor in combinazione con il G-CSF, somministrati allo stesso regime di dosaggio di quello degli studi su pazienti, è stato osservato un incremento considerevole nel conteggio CD34+ nel sangue periferico dalle 4 alle 18 ore dopo la somministrazione di plerixafor, con un picco di risposta compreso tra le 10 e le 14 ore.

Per confrontare la farmacocinetica e la farmacodinamica di plerixafor in seguito alla somministrazione della dose di 0,24 mg/kg e della dose fissa (20 mg), è stato condotto uno studio clinico in pazienti adulti con NHL (N=61) che erano stati trattati con 0,24 mg/kg o 20 mg di plerixafor. Lo studio è stato condotto in pazienti di 70 kg o meno (mediana 63,7 kg, min: 34,2 kg, max: 70 kg). La dose fissa da 20 mg ha dimostrato un'esposizione (AUC_{0-10h}) 1,43 volte maggiore rispetto alla dose da 0,24 mg/kg (tabella 7). La dose fissa da 20 mg ha anche dimostrato un tasso di risposta numericamente superiore (5,2% [60,0% vs 54,8%] in base ai risultati dei laboratori locali e 11,7% [63,3% vs 51,6%] in base ai risultati del laboratorio centrale) nell'ottenere il target di $\geq 5 \times 10^6$ cellule CD34+/kg rispetto alla dose calcolata in base ai mg/kg. Il tempo mediano al raggiungimento di $\geq 5 \times 10^6$ cellule CD34+/kg è stato di 3 giorni per entrambi i gruppi di trattamento, e il profilo di sicurezza era simile nei due gruppi. Come punto di cut-off per il passaggio dei pazienti dalla dose fissa alla dose calcolata in base al peso è stato scelto il peso corporeo di 83 kg ($83 \text{ kg} \times 0,24 \text{ mg} = 19,92 \text{ mg/kg}$).

Tabella 2. Confronto dell'esposizione sistemica (AUC_{0-10h}) dei regimi a dose fissa ed in base al peso

Regime	AUC Media Geometrica
Dose fissa 20 mg (n=30)	3.991,2
0,24 mg/kg (n=31)	2.792,7
Rapporto (IC 90%)	1,43 (1,32, 1,54)

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi controllati e randomizzati di Fase III, i pazienti con linfoma non Hodgkin o mieloma multiplo hanno ricevuto 0,24 mg/kg di Mozobil o placebo ogni sera prima dell'afesi. I pazienti hanno ricevuto dosi mattutine giornaliere da 10 µg/kg di G-CSF per 4 giorni prima della dose iniziale di plerixafor o placebo e ogni mattina prima dell'afesi. I numeri ottimali (5 o 6 x 10⁶ cellule/kg) e minimi (2 x 10⁶ cellule/kg) di cellule CD34+/kg entro un determinato numero di giorni, oltre agli endpoint compositi primari che hanno incorporato gli attecchimenti riusciti, vengono presentati nelle Tabelle 3 e 5; la proporzione dei pazienti che hanno ottenuto numeri ottimali di cellule CD34+/kg in base al giorno di afesi è presentata nelle Tabelle 4 e 6.

Tabella 3. Risultati di efficacia dello studio AMD3100-3101: mobilitazione delle cellule CD34+ in pazienti con linfoma non Hodgkin

Endpoint di efficacia ^b	Mozobil e G-CSF (n=150)	Placebo e G-CSF (n=148)	Valore-p ^a
Pazienti che hanno raggiunto ≥ 5 x 10 ⁶ cellule/kg in ≤ 4 giorni di afesi e un attecchimento riuscito	86 (57,3%)	28 (18,9%)	< 0,001
Pazienti che hanno raggiunto ≥ 2 x 10 ⁶ cellule/kg in ≤ 4 giorni di afesi e un attecchimento riuscito	126 (84,0%)	64 (43,2%)	< 0,001

^a Il valore-p è stato calcolato in base al test chi quadrato di Pearson

^b Un numero maggiore statisticamente significativo di pazienti ha raggiunto ≥ 5 x 10⁶ cellule/kg in ≤ 4 giorni di afesi con Mozobil e G-CSF (n=89; 59,3%) rispetto al placebo e G-CSF (n=29; 19,6%), p < 0,001; un numero considerevolmente maggiore statisticamente significativo di pazienti ha raggiunto ≥ 2 x 10⁶ cellule/kg in ≤ 4 giorni di afesi con Mozobil e G-CSF (n=130; 86,7%) rispetto al placebo e G-CSF (n=70; 47,3%), p < 0,001.

Tabella 4. Studio AMD3100-3101: proporzione di pazienti che hanno raggiunto ≥ 5 x 10⁶ cellule CD34+/kg per giorno di afesi in pazienti con linfoma non Hodgkin

Giorni	Proporzione ^a in Mozobil e G-CSF (n=147 ^b)	Proporzione ^a in placebo e G-CSF (n=142 ^b)
1	27,9%	4,2%
2	49,1%	14,2%
3	57,7%	21,6%
4	65,6%	24,2%

^a Percentuali determinate in base al metodo di Kaplan Meier

^b n include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno un giorno di afesi

Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio AMD3100-3102: mobilitazione delle cellule CD34+ in pazienti con mieloma multiplo

Endpoint di efficacia ^b	Mozobil e G-CSF (n=148)	Placebo e G-CSF (n=154)	Valore-p ^a
Pazienti che hanno raggiunto ≥ 6 x 10 ⁶ cellule/kg in ≤ 2 giorni di afesi e un attecchimento riuscito	104 (70,3%)	53 (34,4%)	< 0,001

^a Valore-p calcolato in base al metodo statistico di Cochran-Mantel-Haenszel bloccato in base al conteggio piastrinico al basale

^b Un numero considerevolmente maggiore statisticamente significativo di pazienti ha raggiunto ≥ 6 x 10⁶ cellule/kg in ≤ 2 giorni di afesi con Mozobil e G-CSF (n=106; 71,6%) rispetto al placebo e

G-CSF (n=53; 34,4%), p < 0,001; un numero considerevolmente maggiore statisticamente significativo di pazienti ha raggiunto $\geq 6 \times 10^6$ cellule/kg in ≤ 4 giorni di aferesi con Mozobil e G-CSF (n=112; 75,7%) rispetto al placebo e G-CSF (n=79; 51,3%), p < 0,001; un numero considerevolmente maggiore statisticamente significativo di pazienti ha raggiunto $\geq 2 \times 10^6$ cellule/kg in ≤ 4 giorni di aferesi con Mozobil e G-CSF (n=141; 95,3%) rispetto al placebo e G-CSF (n=136; 88,3%), p=0,031.

Tabella 6. Studio AMD3100-3102: proporzione di pazienti che hanno raggiunto $\geq 6 \times 10^6$ cellule CD34+/kg per giorno di aferesi in pazienti con mieloma multiplo

Giorni	Proporzione ^a in Mozobil e G-CSF (n=144 ^b)	Proporzione ^a in placebo e G-CSF (n=150 ^b)
1	54,2%	17,3%
2	77,9%	35,3%
3	86,8%	48,9%
4	86,8%	55,9%

^a Percentuali determinate in base al metodo di Kaplan Meier

^b n include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno un giorno di aferesi

Pazienti sottoposti a procedura di salvataggio

Nello studio AMD3100-3101, 62 pazienti (10 nel gruppo Mozobil + G-CSF e 52 nel gruppo placebo + G-CSF) non in grado di mobilizzare un numero sufficiente di cellule CD34+ e pertanto impossibilitati a procedere al trapianto, hanno avuto accesso a una procedura di salvataggio in aperto con Mozobil e G-CSF. Di questi, il 55% (34 su 62) ha mobilizzato $\geq 2 \times 10^6$ /kg di cellule CD34+, ottenendo un attecchimento riuscito. Nello studio AMD3100-3102, 7 pazienti (tutti del gruppo placebo + G-CSF) hanno avuto accesso alla procedura di salvataggio. Di questi, il 100% (7 su 7) ha mobilizzato $\geq 2 \times 10^6$ /kg di cellule CD34+, ottenendo un attecchimento riuscito.

La dose di cellule staminali ematopoietiche utilizzate per ciascun trapianto è stata determinata dallo sperimentatore e tutte le cellule staminali ematopoietiche raccolte non sono state necessariamente trapiantate. Per i pazienti trapiantati negli studi di Fase III, il tempo mediano per l'attecchimento dei neutrofili (10-11 giorni), il tempo mediano per l'attecchimento delle piastrine (18-20 giorni) e la durata dell'innesto fino a 12 mesi post-trapianto sono stati simili nei gruppi con Mozobil e placebo.

I dati di mobilizzazione e attecchimento ricavati dagli studi di supporto di Fase II (plerixafor a 0,24 mg/kg somministrato la sera o il mattino precedente l'aferesi) in pazienti con linfoma non Hodgkin, malattia di Hodgkin o mieloma multiplo, sono stati simili ai dati relativi agli studi di Fase III.

Negli studi controllati con il placebo, è stato stimato un incremento nel conteggio delle cellule CD34+ nel sangue periferico (cellule/ μ l) in un periodo di 24 ore dal giorno precedente la prima aferesi fino a poco prima della stessa (Tabella 7). Durante tale periodo di 24 ore, la prima dose da 0,24 mg/kg di plerixafor o placebo è stata somministrata 10-11 ore prima dell'aferesi.

Tabella 7. Incremento nel conteggio delle cellule CD34+ nel sangue periferico a seguito della somministrazione di Mozobil

Studio	Mozobil e G-CSF		Placebo e G-CSF	
	Mediano	Medio (SD)	Mediano	Medio (SD)
AMD3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Mozobil nei bambini di età compresa tra 0 e 1 anno per la mielosoppressione causata dalla chemioterapia somministrata per trattare patologie maligne, che richiede un trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Mozobil sono state valutate in uno studio in aperto, multicentrico e controllato condotto in pazienti pediatrici con tumori solidi (tra cui neuroblastoma, sarcoma, sarcoma di Ewing) o linfoma che erano idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (DFI12860).

Sono stati esclusi i pazienti affetti da leucemia, con coinvolgimento del midollo osseo in percentuale costantemente elevata prima della mobilizzazione o sottoposti a precedente trapianto di cellule staminali.

Quarantacinque pazienti pediatrici (con età compresa tra 1 e meno di 18 anni) sono stati randomizzati secondo un rapporto di 2:1 utilizzando 0,24 mg/kg di Mozobil più la mobilizzazione standard (G-CSF con o senza chemioterapia) rispetto al controllo (mobilizzazione standard da sola). L'età mediana era di 5,3 anni (min:max 1:18) nel braccio trattato con Mozobil rispetto a 4,7 anni (min:max 1:17) nel braccio di controllo.

Solo un paziente con età inferiore ai 2 anni è stato randomizzato nel braccio di trattamento con plerixafor. È stato osservato uno squilibrio tra i bracci di trattamento in termini di conteggio delle cellule CD34+ nel sangue periferico il giorno prima della prima aferesi (ovvero prima della somministrazione di plerixafor), con meno cellule CD34+ circolanti nel sangue periferico nel braccio trattato con plerixafor. I conteggi mediani delle cellule CD34+ nel sangue periferico al basale erano pari a 15 cellule/ μ l nel braccio trattato con Mozobil rispetto a 35 cellule/ μ l nel braccio di controllo. L'analisi primaria ha mostrato che l'80% dei pazienti nel braccio trattato con Mozobil ha mostrato almeno un raddoppio del conteggio delle cellule CD34+ nel sangue periferico, osservato dal mattino del giorno precedente alla prima aferesi pianificata al mattino prima dell'aferesi, rispetto al 28,6 % dei pazienti del braccio di controllo ($p=0,0019$). L'aumento mediano dei conteggi delle cellule CD34+ nel sangue periferico dal basale al giorno dell'aferesi è stato pari a 3,2 volte nel braccio trattato con Mozobil e a 1,4 volte nel braccio di controllo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del plerixafor è stata valutata in pazienti con linfoma e mieloma multiplo al dosaggio clinico di 0,24 mg/kg dopo un pretrattamento con G-CSF (10 μ g/kg una volta al giorno per 4 giorni consecutivi).

Assorbimento

Plerixafor viene assorbito rapidamente a seguito dell'iniezione sottocutanea, raggiungendo il picco di concentrazione in circa 30-60 minuti (t_{max}). A seguito della somministrazione sottocutanea nei pazienti di una dose da 0,24 g/kg dopo il ricevimento di un pretrattamento di 4 giorni con G-CSF, la concentrazione massima di plerixafor nel plasma (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-24}) sono state, rispettivamente, di 887 ± 217 ng/ml e 4337 ± 922 ng x h/ml.

Distribuzione

Plerixafor si lega moderatamente alle proteine del plasma umano fino al 58%. Il volume apparente di distribuzione del plerixafor nell'uomo è di 0,3 l/kg, a dimostrazione del fatto che plerixafor è ampiamente confinato, ma non limitato, allo spazio dei fluidi extravascolari.

Biotrasformazione

Plerixafor non viene metabolizzato *in vitro* utilizzando microsomi epatici umani o epatociti primari umani e non manifesta attività inibitorie *in vitro* nei confronti dei principali enzimi CYP450 metabolizzanti i farmaci (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4/5). Negli studi *in vitro* con epatociti umani, plerixafor non induce la produzione di enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Tali risultati mostrano che plerixafor presenta un potenziale ridotto di coinvolgimento nelle interazioni farmaco-farmaco dipendenti da P450.

Eliminazione

La principale via di eliminazione del plerixafor è quella urinaria. Considerando una dose da 0,24 mg/kg in volontari sani con una funzionalità renale normale, circa il 70% della dose viene escreta immodificata nell'urina durante le prime 24 ore successive alla somministrazione. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) nel plasma è di 3-5 ore. In uno studio *in vitro* condotto con modelli cellulari MDCKII e MDCKII-MDR1, plerixafor non ha agito come substrato o inibitore della P-glicoproteina.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Considerando una dose singola da 0,24 mg/kg di plerixafor, la clearance è risultata ridotta in soggetti con gradi variabili di compromissione renale ed è stata correlata positivamente alla clearance della creatinina (CrCl). I valori medi di AUC₀₋₂₄ di plerixafor in soggetti con compromissione renale lieve (CrCl 51-80 ml/min), moderata (CrCl 31-50 ml/min) e grave (CrCl ≤ 30 ml/min) sono stati, rispettivamente, di 5410, 6780 e 6990 ng x hr/ml, valori superiori rispetto all'esposizione osservata nei soggetti sani con una normale funzionalità renale (5070 ng x hr/ml). La compromissione renale non ha avuto alcun effetto sulla C_{max}.

Sesso

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto del sesso sulla farmacocinetica del plerixafor.

Anziani

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto dell'età sulla farmacocinetica del plerixafor.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di plerixafor è stata valutata in 48 pazienti pediatrici (con età compresa tra 1 e meno di 18 anni) affetti da tumori solidi che sono stati trattati con dosi sottocutanee pari a 0,16, 0,24 e 0,32 mg/kg con mobilizzazione standard (G-CSF con o senza chemioterapia). In base al modello di farmacocinetica di popolazione e analogamente agli adulti, il dosaggio basato su µg/kg induce un aumento dell'esposizione a plerixafor con l'aumentare del peso corporeo dei pazienti pediatrici. Allo stesso regime di dosaggio basato sul peso di 240 µg/kg, l'esposizione media a plerixafor (AUC_{0-24h}) è inferiore nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <6 anni (1.410 ng·h/ml), 6 e <12 anni (2.318 ng·h/ml) e 12 e <18 anni (2.981 ng·h/ml) rispetto agli adulti (4.337 ng·h/ml). In base al modello di farmacocinetica di popolazione, le esposizioni medie a plerixafor (AUC_{0-24h}) alla dose di 320 µg/kg in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <6 anni (1.905 ng·h/ml), 6 e <12 anni (3.063 ng·h/ml) e 12 e <18 anni (4.015 ng·h/ml) si avvicinano di più all'esposizione negli adulti trattati con 240 µg/kg. Tuttavia, la conta della mobilizzazione delle cellule CD34+ nel sangue periferico è stata osservata nella fase 2 della sperimentazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati ottenuti da studi su dosi singole sottocutanee in topi e ratti hanno mostrato che plerixafor può indurre effetti neuromuscolari transitori ma gravi (movimento scoordinato), effetti simili a quelli dei sedativi (ipoattività), dispnea, decubiti ventrali o laterali e/o spasmi muscolari. Effetti aggiuntivi del plerixafor notati costantemente in studi su animali con dosi ripetute hanno incluso l'aumento dei livelli di globuli bianchi in circolazione e dell'escrezione urinaria di calcio e magnesio in ratti e cani, un leggero aumento del peso della milza nei ratti e diarrea e tachicardia nei cani. I risultati istopatologici dell'ematopoiesi extramidollare sono stati osservati nel fegato e nella milza di ratti e/o cani. Uno o più di questi risultati sono stati in genere osservati a esposizioni sistemiche nello stesso ordine di ampiezza o in un ordine leggermente superiore rispetto all'esposizione clinica dell'uomo.

I risultati dello studio di definizione dell'intervallo della dose in giovani maialini nani e gli studi definitivi e di definizione dell'intervallo nei ratti giovani sono stati simili a quelli osservati nei topi, nei ratti e nei cani adulti.

I margini di esposizione nello studio condotto su ratti giovani alla dose massima tollerata (maximum tolerated dose, MTD) sono stati ≥ 18 volte rispetto alla dose clinica pediatrica massima nei bambini con età fino a 18 anni.

Uno screening *in vitro* dell'attività recettoriale generale ha mostrato che plerixafor, a una concentrazione (5 $\mu\text{g/ml}$) diverse volte superiore al livello massimo sistemico nell'uomo, possiede un'affinità di legame moderata o forte per numerosi recettori diversi, prevalentemente ubicati sulle terminazioni nervose presinaptiche nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) e/o nel Sistema Nervoso Periferico (SNP) (recettori del canale del calcio di tipo N, recettori del canale del potassio SK_{Ca} , recettori H_3 dell'istamina, recettori muscarinici M_1 e M_2 dell'acetilcolina, recettori adrenergici $\alpha_{1\text{B}}$ e $\alpha_{2\text{C}}$, recettori del neuropeptide Y/Y_1 e recettori del glutammato NMDA modulati dalle poliammine). La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Gli studi di *safety pharmacology* sul plerixafor somministrato per via endovenosa nei ratti hanno mostrato effetti depressori cardiaci e respiratori a esposizioni sistemiche leggermente superiori rispetto all'esposizione clinica nell'uomo, mentre la somministrazione sottocutanea ha suscitato effetti respiratori e cardiovascolari solo a livelli sistemici più elevati.

Il ruolo svolto da $\text{SDF-1}\alpha$ e CXCR4 nello sviluppo embrio-fetale è considerevole. È stato mostrato che plerixafor causa maggiori riassorbimenti, un minor peso fetale, un ritardo nello sviluppo scheletrico e un aumento delle anomalie fetali in ratti e conigli. I dati ricavati dai modelli animali suggeriscono anche la modulazione dell'ematopoiesi fetale, della vascolarizzazione e dello sviluppo cerebellare da parte di $\text{SDF-1}\alpha$ e CXCR4 . L'esposizione sistemica al NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* – Dose senza nessun effetto avverso osservato) per gli effetti teratogenici in ratti e conigli è stata della stessa ampiezza o di ampiezza inferiore rispetto alle dosi terapeutiche nei pazienti. Tale potenziale teratogenico è probabilmente dovuto al meccanismo farmacodinamico di azione.

In studi di distribuzione nei ratti, le concentrazioni di plerixafor radiomarcato sono state rilevate negli organi riproduttivi (testicoli, ovaie, utero), due settimane dopo dosi singole o ripetute per 7 giorni nei soggetti di sesso maschile e dopo dosi ripetute per 7 giorni nei soggetti di sesso femminile. Il tasso di eliminazione dai tessuti è stato basso.

Gli effetti potenziali del plerixafor sulla fertilità maschile e sullo sviluppo postnatale non sono stati valutati in studi non clinici.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con il plerixafor. Plerixafor non è risultato genotossico in una batteria adeguata di test di genotossicità.

Plerixafor ha inibito la crescita tumorale nei modelli *in vivo* di linfoma non Hodgkin, glioblastoma, midolloblastoma e leucemia linfoblastica acuta, se somministrato in modo intermittente. Un incremento della crescita del linfoma non Hodgkin è stato notato dopo una somministrazione continuata di plerixafor per 28 giorni. Il rischio potenziale associato a questo effetto si prevede essere inferiore per la breve durata prevista del dosaggio di plerixafor nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido cloridrico, concentrato (aggiustamento del pH)

Sodio idrossido, (aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino sigillato

3 anni.

Dopo l'apertura

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro trasparente di tipo I da 2 ml con un tappo in gomma clorobutilica/butilica e una chiusura in alluminio con una linguetta a strappo in plastica. Ogni flaconcino contiene 1,2 ml di soluzione.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/537/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 11 aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford, Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.