

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CONBRIZA 20 mg compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene bazedoxifene acetato equivalente a 20 mg di bazedoxifene.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 142,8 mg di lattosio (come monoidrato)

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con inciso su un lato "WY20". La compressa è lunga circa 1,5 cm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CONBRIZA è indicato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in donne con aumentato rischio di fratture. È stata dimostrata una significativa riduzione nell'incidenza delle fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture dell'anca.

Quando si deve scegliere tra CONBRIZA o altre terapie, incluse le estrogeniche, per una singola donna in postmenopausa, si devono prendere in considerazione i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterini e mammari ed i rischi e benefici cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di CONBRIZA è di una compressa una volta al giorno, in qualsiasi momento della giornata, a prescindere dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

Dosi superiori ai 20 mg non sono raccomandate perché, l'aumento di efficacia in questi casi non è dimostrabile e dosi più alte possono essere associate a rischi maggiori (vedere paragrafo 5.1).

Calcio e/o vitamina D supplementari devono essere aggiunti alla dieta se l'assunzione giornaliera è inadeguata.

popolazioni speciali

Insufficienza renale

Il bazedoxifene non è stato sufficientemente valutato in pazienti con grave insufficienza renale. In questa popolazione deve essere prestata cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di bazedoxifene non sono state valutate in pazienti con compromissione epatica; l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani

Non è necessario un adattamento del dosaggio in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di bazedoxifene nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

Storia presente o passata di eventi di tromboembolia venosa, inclusa trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa retinica.

L'utilizzo di CONBRIZA è indicato solo nelle donne in postmenopausa. Bazedoxifene non deve essere assunto da donne potenzialmente fertili (vedere paragrafo 4.6 e 5.3).

Sanguinamenti uterini non spiegati.

Pazienti con segni o sintomi di cancro endometriale; la sicurezza in questo gruppo di pazienti non è stata adeguatamente studiata.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'uso di CONBRIZA non è raccomandato in donne con un aumentato rischio di eventi di tromboembolia venosa. CONBRIZA è associato ad un aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV). Negli studi clinici il più alto tasso di TEV è stato osservato durante il primo anno di trattamento con un rischio relativo di 2,69 rispetto al placebo. Dopo tre anni il rischio relativo era di 1,63 e dopo un periodo di studio di 5 anni il rischio era 1,5; dopo sette anni il rischio relativo era di 1,51 (vedere paragrafo 4.8 e 5.1). I fattori di rischio associati ai casi di TEV negli studi clinici includevano: età avanzata, obesità, immobilizzazione, interventi chirurgici, traumi gravi e tumori. CONBRIZA deve essere interrotto prima e durante una prolungata immobilizzazione (ad es., guarigione post-chirurgica, prolungata permanenza a letto), e la terapia deve essere ricominciata solo dopo che il paziente è pienamente in grado di deambulare. Inoltre, alle donne che stanno assumendo CONBRIZA deve essere raccomandato di muoversi periodicamente durante un viaggio prolungato.

Il bazedoxifene non è stato studiato in donne in premenopausa. La sua sicurezza nelle donne in premenopausa non è stata stabilita ed il suo uso non è raccomandato in questa popolazione.

Non vi è evidenza di proliferazione endometriale. Qualsiasi sanguinamento uterino durante la terapia con CONBRIZA è inatteso e deve essere pienamente valutato.

Il bazedoxifene non è stato studiato in donne con livelli di trigliceridi >300mg/dl (>3,4 mmol/litro). Questo può aumentare i livelli sierici dei trigliceridi; pertanto, si deve usare cautela nei pazienti con accertata ipertrigliceridemia (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza di CONBRIZA in pazienti con cancro al seno non è stata studiata. Non sono disponibili dati sull'uso concomitante con agenti usati nel trattamento del cancro al seno precoce o avanzato. Perciò, il bazedoxifene non è raccomandato nel trattamento o nella prevenzione del cancro al seno.

Il bazedoxifene non è stato sufficientemente valutato in pazienti con grave insufficienza renale; in questa popolazione deve essere usata cautela.

Pazienti con compromissione epatica hanno mostrato un aumento di 4,3 volte dell'area sotto la curva (AUC) [in media] rispetto ai controlli. L'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Eccipienti con effetto noto

CONBRIZA contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, insufficienza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo prodotto medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In uno studio a 30 giorni, il bazedoxifene ha aumentato le concentrazioni di globulina legante gli ormoni, incluse la globulina legante i corticosteroidi (CBG), la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e la globulina legante la tiroxina (TBG).

Il bazedoxifene subisce il metabolismo degli enzimi uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) nel tratto intestinale e nel fegato (vedere paragrafo 5.2). Il metabolismo di bazedoxifene può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per indurre gli UGT, come rifampicina, fenobarbital, carbamazepina e fenitoina, determinando potenzialmente una diminuzione delle concentrazioni sistemiche di bazedoxifene.

Il bazedoxifene subisce in piccola parte o per nulla il metabolismo mediato dal citocromo P450 (CYP). Il bazedoxifene non induce o inibisce l'attività dei maggiori isoenzimi del CYP. Dati *in vitro* suggeriscono che è improbabile che il bazedoxifene interagisca con prodotti medicinali co-somministrati tramite metabolismo mediato dal CYP.

Non ci sono state significative interazioni farmacocinetiche tra bazedoxifene ed i seguenti prodotti medicinali: ibuprofene, atorvastatina, azitromicina o un antiacido contenente alluminio e magnesio idrossido. Basandosi sulle caratteristiche *in vitro* del legame del bazedoxifene alle proteine del plasma, sono improbabili interazioni con il warfarin, la digossina ed il diazepam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

CONBRIZA è indicato solo per l'utilizzo nelle donne in postmenopausa. E' controindicato nelle donne potenzialmente fertili (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati derivanti dall'uso del bazedoxifene nelle donne in stato di gravidanza. Studi nei conigli hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

Allattamento

Non è noto se il bazedoxifene sia escreto nel latte umano. CONBRIZA è indicato solo per l'uso in donne in post-menopausa (vedere paragrafo 4.3) e non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi nei ratti hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

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

CONBRIZA ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Negli studi clinici la sonnolenza è stata riportata come reazione avversa e le pazienti devono essere avvertite sui possibili effetti alla guida e nell'utilizzo di macchinari.

I pazienti possono presentare sintomi visivi quali disturbi dell'acuità visiva e visione offuscata. Se si manifestano tali sintomi, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari che richiedono una percezione visiva accurata fino a che tali sintomi non siano scomparsi, o fino a che non abbiano ricevuto consiglio dal medico che ritenga sicuro svolgere tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di CONBRIZA è stata valutata in due studi multicentrici di fase 3, in doppio cieco, randomizzati, controllati con attivo e con placebo: uno studio a tre anni di trattamento dell'osteoporosi con 7.492 donne valutabili in post-menopausa (1.886 donne hanno ricevuto 20 mg di bazedoxifene; 1.872 donne hanno ricevuto 40 mg di bazedoxifene; 1849 donne hanno ricevuto raloxifene; 1.885 donne hanno ricevuto il placebo) ed uno studio a due anni di prevenzione dell'osteoporosi con 1.583 donne valutabili in post-menopausa (321 donne hanno ricevuto 10 mg di bazedoxifene; 322 donne hanno ricevuto 20 mg di bazedoxifene; 319 donne hanno ricevuto 40 mg di bazedoxifene; 311 donne hanno ricevuto raloxifene; 310 donne hanno ricevuto il placebo).

La maggior parte delle reazioni avverse verificatesi durante gli studi clinici sono state di grado da lieve a moderato e non hanno portato ad interruzione della terapia.

Le reazioni avverse più frequenti correlate al farmaco negli studi in doppio cieco randomizzati sono state vampate di calore e spasmi muscolari (inclusi crampi alle gambe).

Tabella delle reazioni avverse

I dati di sicurezza nella tabella seguente derivano sia da studi clinici che da segnalazioni spontanee post-marketing.

Le reazioni avverse sono classificate secondo le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli eventi avversi sono classificati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza		
Patologie dell'occhio			Trombosi venosa retinica*	Disturbi della vista/Eventi oculari [#]
Patologie cardiache				Palpitazioni
Patologie Vascolari	Vampate di calore		Trombosi venosa profonda*, tromboflebite superficiale	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Embolia polmonare*	
Patologie gastrointestinali		Secchezza della bocca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, rash, prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari (inclusi crampi alle gambe)			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico			
Esami diagnostici		Aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento dell'alanin aminotransferasi, aumento della aspartato aminotransferasi		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

* Nello studio di trattamento dell'osteoporosi in 7.492 soggetti valutabili (età media=66 anni), le donne trattate con bazedoxifene hanno avuto un aumentato rischio di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa retinica). Il tasso per 1.000 anni-donna durante il periodo di 3 anni dello studio è stato del 2,86 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,76 in quello del placebo, e durante il periodo di 5 anni dello studio è stato 2,34 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,56 in quello del placebo. Il tasso per 1.000 anni-donna durante il periodo di 7 anni dello studio è stato del 2,06 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,36 nel gruppo placebo. Il tasso di TEV era più alto nel primo anno, con un rischio relativo di 2,69. Dopo tre anni il rischio relativo era 1,63 e dopo un periodo di studio di 5 anni il rischio relativo era 1,50. Dopo un periodo di studio di sette anni il rischio relativo era 1,51 (vedere paragrafo 5.1). Possono verificarsi inoltre altri eventi tromboembolici.

#Sono stati riportati casi di eventi oculari, oltre che trombosi venosa retinica, dopo la commercializzazione. Questi casi includono acuità visiva ridotta, visione offuscata, fotopsia, difetti del campo visivo, problemi alla vista, secchezza degli occhi, edema dell'occhio, blefarospasmo, dolore agli occhi, gonfiore agli occhi. La natura di tali eventi è incerta. Se si verificano sintomi oculari, i pazienti devono essere informati di chiedere consiglio al medico.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio 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

In caso di sovradosaggio, non c'è un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, modulatore selettivo del recettore estrogenico, Codice ATC: G03XC02.

Meccanismo d'azione

Il bazedoxifene appartiene ad una classe di composti conosciuta come Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM). Il bazedoxifene agisce sia come agonista e/o antagonista del recettore per gli estrogeni, in base al tipo di cellula e di tessuto ed al target genetico. Il bazedoxifene diminuisce il riassorbimento osseo e riduce i marcatori biochimici del turnover osseo fino al livello premenopausale. Questi effetti sul rimodellamento osseo portano ad un aumento della densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD), che a sua volta contribuisce ad una riduzione nel rischio di fratture. Il bazedoxifene funziona primariamente come un antagonista del recettore per gli estrogeni nel tessuto uterino e mammario.

Efficacia clinica

L'efficacia del bazedoxifene è stata stabilita in due studi multicentrici di fase 3, in doppio cieco, randomizzati, controllati con attivo e con placebo: uno studio di 3 anni sul trattamento dell'osteoporosi ed uno studio di 2 anni sulla prevenzione dell'osteoporosi.

Studio sul trattamento dell'osteoporosi

Nello studio di trattamento dell'osteoporosi, 7.492 donne in postmenopausa (età media di 66 anni); intervallo da 50 a 85 anni ed un tempo medio di 19,5 anni dall'inizio della menopausa) hanno ricevuto

bazedoxifene (20 o 40 mg al giorno), raloxifene (60 mg al giorno), o placebo per valutare l'incidenza di nuove fratture vertebrali oltre i tre anni (studio principale a tre anni). Lo studio principale a tre anni è stato esteso per due volte, con due estensioni in doppio cieco, placebo controllate di due anni, risultando in un trattamento della durata complessiva di sette anni (studio a sette anni). Un totale di 3.146 pazienti ha continuato nei primi due anni dell'estensione (bazedoxifene 20 mg: n=1.047, bazedoxifene 40/20 mg n=1.041, placebo n=1.058). La dose di bazedoxifene 40 mg è stata ridotta a bazedoxifene 20 mg dopo circa quattro anni. Il gruppo raloxifene è stato sospeso nei primi due anni di estensione. Un totale di 1.732 pazienti ha continuato nei secondi due anni dell'estensione (bazedoxifene 20 mg: n=560, bazedoxifene 40/20 mg n=582, placebo n=590). Tutti i soggetti hanno ricevuto 1.200 mg di calcio elementare e 400 UI di vitamina D al giorno.

Questo studio ha incluso per la maggior parte soggetti caucasici (87,3%) che erano o affetti da osteoporosi senza frattura vertebrale al basale (BMD T -score alle vertebre lombari [LS] o al collo del femore [FN] tra -2,5 e -4,0) o affetti da osteoporosi, con almeno una frattura vertebrale lieve. Il T-score medio al basale per LS e FN erano rispettivamente -2,4 e -1,7.

C'è stata una significativa riduzione nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento con bazedoxifene 20 mg (42%), bazedoxifene 40 mg (37%) e raloxifene 60 mg (42%) rispetto al placebo. La riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali è stata simile tra i gruppi trattati con bazedoxifene e raloxifene. L'effetto del trattamento è stato simile tra quelli con e quelli senza fratture vertebrali prevalenti (Tabella 1).

Tabella 1: Effetti di bazedoxifene sul rischio di fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento

	Numero di soggetti		Riduzione del rischio assoluto	Riduzione del rischio relativo (95% IC)
	Bazedoxifene 20 mg	Placebo		
Numero totale di soggetti	n=1.724	n=1.741		
Numero (%) ^a di soggetti con nuova frattura vertebrale	35 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% ^b (11%, 62%)
Soggetti senza frattura al basale	n=757	n=760		
Numero (%) ^a di soggetti con ≥1 nuova frattura vertebrale	13 (1,98%)	20 (3,13%)	1,15%	35% ^c
Soggetti con ≥1 frattura al basale	n=967	n=981		
Numero (%) ^a di soggetti con ≥1 nuova frattura vertebrale	22 (2,63%)	39 (4,80%)	2,17%	45% ^d (6%, 68%)

^a valutazione del tasso Kaplan-Meier,

^b p-value=0,015,

^c p-value=0,22,

^d p-value=0,035.

Dopo 5 anni di trattamento, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è rimasta minore nel gruppo bazedoxifene 20 mg (4,49%), rispetto al gruppo placebo (6,82%) con una riduzione del rischio relativo del 36% (p=0,014).

Dopo 7 anni di trattamento, l'incidenza di nuove fratture vertebrali è rimasta minore nel gruppo bazedoxifene 20 mg (7,64%), rispetto al gruppo placebo (9,90%) con una riduzione del rischio relativo del 30% (p=0,022).

L'incidenza di fratture non vertebrali correlate all'osteoporosi è stata simile tra i gruppi trattati con 20 mg di bazedoxifene (5,68%), 60 mg di raloxifene (5,87%) e placebo (6,26%). In un'analisi post-hoc, è stata determinata la probabilità a dieci anni di fratture come indice del rischio basale di fratture. La probabilità di frattura media a dieci anni di una frattura osteoporotica maggiore per l'intera popolazione in studio è stata dell'11%. Nei soggetti trattati con bazedoxifene, l'incidenza di frattura era correlata al rischio basale di frattura: maggiore era il rischio di frattura maggiore è stato il beneficio del trattamento con bazedoxifene. Nei soggetti con probabilità a 10 anni di frattura del 16% o più, il bazedoxifene è stato associato ad una significativa diminuzione del rischio di tutte le fratture cliniche.

In un'analisi post-hoc, il rischio relativo di fratture non-vertebrali nei soggetti trattati con bazedoxifene è diminuito all'aumentare della probabilità di frattura. Nei soggetti con una probabilità di frattura del 20% o più (n = 618), il rischio di fratture non-vertebrali nei soggetti trattati con bazedoxifene è diminuito del 55% (95% IC: 18-76), paragonato ai soggetti trattati col placebo.

L'aumento di BMD LS confrontato con il placebo, con bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg è stato significativo a sei mesi (1,02% e 1,29% rispettivamente) e si è mantenuto tale per 3 anni (1,32% e 2,08%, rispettivamente). L'effetto del bazedoxifene sulla BMD in altri siti dell'apparato scheletrico è stato simile. L'aumento di BMD relativo al placebo è rimasto statisticamente significativo in tutti i siti dell'apparato scheletrico durante i cinque anni di trattamento con bazedoxifene. Dopo 7 anni di trattamento con bazedoxifene, l'aumento di BMD in confronto al placebo è rimasto statisticamente significativo relativamente alla testa del femore, al trocantere femorale, all'anca. L'aumento di BMD nella colonna lombare rispetto ai valori di partenza dopo 7 anni, nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg, non era statisticamente più grande del gruppo placebo.

L'interruzione dello studio è stata resa necessaria quando si è verificata un'eccessiva perdita ossea o una frattura vertebrale incidente. Questa interruzione è stata, in modo statisticamente significativo, più frequente nel gruppo trattato con placebo (4,0%) rispetto ai gruppi trattati con 20 mg di bazedoxifene (2,8%) o 60 mg di raloxifene (2,1%).

Studio sulla prevenzione dell'osteoporosi

Lo studio di prevenzione (1.583 soggetti; età media, 58 anni; media di 11 anni dall'inizio della menopausa) ha confrontato gli effetti sulla BMD del bazedoxifene (10, 20 o 40 mg al giorno), raloxifene (60 mg al giorno) e placebo. Tutti i soggetti hanno ricevuto calcio supplementare ogni giorno; la maggior parte ha ricevuto 600 mg di calcio (ad es., Caltrate™) al giorno, mentre alcuni ne hanno assunto sino a 1200 mg al giorno. Questo studio ha incluso soggetti che avevano un BMD T-score a livello LS o FN non minore di -2,5. Il T-score medio è variato tra -0,6 e -1,4, in base al sito scheletrico.

La BMD è rimasta immutata nei pazienti trattati con 20 mg di bazedoxifene e 60 mg di raloxifene, mentre una perdita significativa di BMD è stata osservata nei pazienti che ricevevano placebo. L'aumento di BMD nel tratto lombare della colonna con bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg, paragonato al placebo, è stato significativo a 6 mesi (1,14% e 1,26%, rispettivamente) ed è stato mantenuto per 2 anni (1,41% e 1,49%, rispettivamente). L'effetto del bazedoxifene sulla BMD presso altri siti scheletrici è risultato simile.

Sicurezza clinica

Valutazione dell'istomorfometria ossea e del turnover osseo

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi in 7.492 donne in postmenopausa (età media = 66 anni), 121 biopsie ossee sono state ottenute dalla cresta iliaca dei soggetti trattati con bazedoxifene, raloxifene e placebo (bazedoxifene 20 mg = 28; bazedoxifene 40 mg = 29, raloxifene 60 mg = 32, placebo = 32) dopo somministrazione di fluorocromo dopo circa 2 o 3 annidi trattamento. La valutazione istologica delle biopsie ossee di tutti i gruppi di trattamento ha rivelato la formazione di normali ossa lamellari in tutti i soggetti trattati. Non c'è stata evidenza di osteomalacia, fibrosi peritrabecolare o midollare, tossicità cellulare o osso intrecciato (woven bone) in nessuno dei campioni della biopsia ossea di nessun gruppo di trattamento. La valutazione istomorfometrica ha rivelato una normale mineralizzazione come evidenziato dalla presenza di normale spessore dell'osteide, normale tempo di mineralizzazione e tasso di apposizione minerale.

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi, la terapia con 20 mg di bazedoxifene e 60 mg di raloxifene ha determinato una significativa riduzione dei marcatori sierici del riassorbimento osseo (C-telopeptide) e della formazione ossea (osteocalcina), quando confrontata con il placebo, indicando una riduzione del turnover osseo. Le riduzioni mediane dal basale sopra il 25% per il C-telopeptide e l'osteocalcina sono state osservate con la terapia a base di bazedoxifene. Simili riduzioni nel tasso di turnover osseo sono state osservate nello studio sulla prevenzione dell'osteoporosi.

Effetti sul metabolismo dei lipidi e sul sistema cardiovascolare

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi dopo 3 anni di trattamento, bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg hanno mostrato riduzioni significative del colesterolo sierico totale, delle lipoproteine a bassa densità legate al colesterolo (LDL) ed un significativo aumento delle lipoproteine ad alta densità legate al colesterolo (HDL) rispetto al placebo. Il cambio percentuale mediano dalla linea di base del colesterolo totale, colesterolo LDL e colesterolo HDL con 20 mg di bazedoxifene è stato -3,75%, -5,36% e 5,10%, rispettivamente ed è stato simile a quanto osservato con 60 mg di raloxifene. L'effetto sui trigliceridi nei gruppi bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg è stato simile al placebo. Questo profilo lipidico è stato mantenuto durante i 7 anni di trattamento. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è stata stabilita. L'effetto del trattamento sui lipidi è stato simile nello studio sulla prevenzione dell'osteoporosi. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è stata stabilita.

Nello studio per il trattamento dell'osteoporosi in 7.492 soggetti (età media=66 anni) le donne trattate con bazedoxifene hanno avuto un aumentato rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa retinica) (vedere paragrafo 4.8). Il tasso più alto di TEV per 1.000 anni-donna di follow-up è stato osservato durante il primo anno: 4,64 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e 1,73 in quello del placebo (rischio relativo 2,69). Il tasso per 1.000 anni-donna durante il periodo di 3 anni dello studio è stato del 2,86 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,76 in quello del placebo (rischio relativo 1,63). Il tasso per 1.000 anni-donna a 5 anni è stato del 2,34 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,56 in quello del placebo (rischio relativo 1,50). Dopo 7 anni il tasso per 1.000 anni-donna è stato del 2,06 nel gruppo bazedoxifene 20 mg e di 1,36 nel gruppo placebo (rischio relativo 1,51).

Effetti cerebrovascolari

Nello studio principale a 3 anni il tasso di ictus ischemico per 1.000 anni-donna era simile tra il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,98) e quello del placebo (2,2) e più alto nel gruppo bazedoxifene 40 mg (2,72). Il tasso di attacco ischemico transitorio (Transient Ischaemic Attacks, TIA) per 1.000 anni-donna era simile tra il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,1) e quello del placebo (0,88) e più alto nel gruppo bazedoxifene 40 mg (1,59).

Dopo cinque anni di trattamento il tasso di ictus ischemico per 1.000 anni-donna era simile tra il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,87) e quello del placebo (2,02). Il tasso di TIA per 1.000 anni-donna era più alto nel gruppo bazedoxifene 20 mg (0,94) rispetto a quello del placebo (0,62).

Dopo sette anni di trattamento il tasso di ictus ischemico per 1.000 anni-donna era lo stesso per il gruppo bazedoxifene 20 mg (1,78) e per il gruppo placebo (1,78). Il tasso di TIA per 1.000 anni-donna era più alto nel gruppo bazedoxifene 20 mg (0,96) rispetto al gruppo placebo (0,55).

Effetti sull'utero

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi, l'ecografia transvaginale (TVU) ha mostrato variazioni minime nello spessore endometriale nei gruppi trattati con placebo (-0,08 mm, n = 131), bazedoxifene 20 mg (-0,07 mm, n = 129) e con raloxifene 60 mg (0,16 mm, n = 110) dopo 2 anni. A 3 anni, non ci sono stati casi di cancro endometriale e un caso (0,1%) di iperplasia endometriale nei soggetti trattati con bazedoxifene 20 mg. C'è stato un caso (0,1%) di cancro endometriale, un caso di sarcoma (0,1%) ed un caso (0,1%) di iperplasia endometriale nei soggetti trattati con raloxifene 60 mg. Ci sono stati 3 casi (0,2%) di cancro endometriale ed un caso (0,1%) di iperplasia endometriale nel gruppo placebo. Polipi endometriali sono stati diagnosticati in 10 soggetti nei gruppi di trattamento con 20 mg di bazedoxifene, 17 soggetti con 60 mg di raloxifene e 11 soggetti con placebo per 36 mesi.

Dopo cinque anni di trattamento, lo spessore dell'endometrio nel gruppo bazedoxifene 20 mg non era cambiato e rimaneva simile nel gruppo del placebo; non ci sono stati casi di cancro dell'endometrio nel gruppo bazedoxifene 20 mg contro i 6 casi del gruppo placebo ($p < 0,05$).

Dopo 7 anni di trattamento lo spessore dell'endometrio nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg non era cambiato e rimaneva simile a quello del gruppo placebo; non ci sono stati casi di cancro dell'endometrio nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg in confronto ai 7 casi del gruppo placebo ($p < 0,008$).

Nello studio di prevenzione dall'osteoporosi, la TVU ha mostrato delle variazioni minime dal basale dello spessore endometriale nei gruppi trattati con placebo (- 0,24 mm, n=154), bazedoxifene 20 mg (- 0,06 mm, n=158) e raloxifene 60 mg (0,01 mm n=154) dopo 2 anni. Non sono stati individuati casi di iperplasia o tumore endometriale in alcun soggetto trattato con bazedoxifene o raloxifene.

Effetti sul seno

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi, l'incidenza di eventi avversi correlati al seno nel gruppo bazedoxifene è risultata simile al placebo a 3 anni. Ci sono stati 5 casi di cancro al seno per 4.591 anni-persona di follow-up nel gruppo bazedoxifene 20 mg (1,09 per 1.000), 7 casi di cancro al seno per 4.526 anni-persona di follow-up nel gruppo raloxifene 60 mg (1,55 per 1.000) e 8 casi di cancro al seno per 4.604 anni-persona di follow-up nel gruppo placebo (1,74 per 1000). Dopo 5 anni di trattamento, ci sono stati 9 casi di cancro al seno nel gruppo bazedoxifene 20 mg (1,40 per 1.000 anni-donna) e 10 casi nel gruppo placebo (1,56 per 1.000 anni-donna). Dopo 7 anni di trattamento ci sono stati 13 casi di cancro al seno nel gruppo trattato con bazedoxifene 20 mg (1,78 per 1.000 anni-donna) e 11 casi nel gruppo placebo (1,50 per 1.000 anni-donna).

Nello studio sulla prevenzione dell'osteoporosi, l'incidenza di eventi avversi correlati al seno (dolorabilità al tatto del seno, dolore, cancro del seno, neoplasia benigna del seno) nei gruppi trattati con bazedoxifene 20 mg e raloxifene 60 mg è risultata simile al placebo.

Nello studio sulla densità mammaria, uno studio di supporto agli studi relativi al trattamento dell'osteoporosi, sono state valutate 444 donne in postmenopausa, (età media di 59 anni) con osteoporosi, provenienti da tutti e 4 i gruppi di trattamento, relativamente alle modifiche della densità mammaria alla mammografia a 24 mesi. La media dei cambiamenti nella densità mammaria alla mammografia nel gruppo bazedoxifene 20 mg era significativamente ridotta rispetto ai livelli di base (-1,45 punti percentuali, $p < 0,05$) mentre non sono stati osservati cambiamenti nel gruppo placebo (- 0,15 punti percentuali).

Effetti sulla tiroide e tumori ovarici maligni

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi in 7.492 donne in post-menopausa (età media, 66 anni), tra i 1.886 soggetti trattati con bazedoxifene (20 mg), si sono verificati 5 casi di cancro alla tiroide (0,69 per 1.000) e tra i 1.885 soggetti trattati con placebo, si è verificato 1 caso di cancro alla tiroide (0,14 per 1.,000) dopo 7 anni di trattamento. Non ci sono stati casi di cancro alla tiroide nel gruppo trattato con bazedoxifene 40 mg fino a 5 anni.

Nello studio sul trattamento dell'osteoporosi in 7.492 donne in post-menopausa (età media, 66 anni), tra i 1.886 soggetti trattati con bazedoxifene (20 mg), si sono verificati 5 casi di cancro ovarico (0,69

per 1.000) e tra i 1.,885 soggetti trattati con placebo, non si sono verificati casi di cancro ovarico dopo 7 anni di trattamento. Si è verificato 1 caso di cancro ovarico nel gruppo trattato con bazedoxifene 40 mg fino a 5 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici medi del bazedoxifene dopo dosi multiple, in donne sane in postmenopausa in grado di deambulare, che erano fisiologicamente in postmenopausa o che si sono sottoposte a ovariectomia bilaterale, sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2. Media \pm DS dei parametri farmacocinetici del bazedoxifene (n=23)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/ml)	Cl/F (l/h/kg)
<i>Dose multipla 20 mg/die</i>	6,2 \pm 2,2	1,7 \pm 1,8	28 \pm 11	82 \pm 37	4,1 \pm 1,7

Assorbimento

Il bazedoxifene è rapidamente assorbito con una t_{max} di circa 2 ore e mostra un aumento lineare nelle concentrazioni plasmatiche per singole dosi da 0,5 mg fino a 120 mg e per dosi giornaliere multiple da 1 mg fino a 80 mg. La biodisponibilità assoluta del bazedoxifene è circa il 6%.

Quando dosi singole di 20 mg di bazedoxifene sono state somministrate con un pasto ad alto contenuto di grassi, C_{max} e AUC sono aumentate del 28% e del 22%, rispettivamente. Uno studio addizionale per valutare gli effetti di un pasto standard a medio contenuto di grassi sulla farmacocinetica di bazedoxifene allo steady-state ha mostrato un aumento di C_{max} e AUC del 42% e del 35%, rispettivamente, quando 20 mg di bazedoxifene sono stati somministrati con il cibo. Poiché questi cambiamenti non sono considerati clinicamente rilevanti, bazedoxifene può essere somministrato a prescindere dai pasti.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa di una dose di 3 mg di bazedoxifene il volume di distribuzione è 14,7 \pm 3,9 l/Kg. Bazedoxifene è altamente legato (98% – 99%) alle proteine plasmatiche in vitro.

Biotrasformazione

L'eliminazione metabolica del bazedoxifene nelle donne in postmenopausa è stata determinata a seguito di una somministrazione orale di 20 mg di bazedoxifene radio-marcato. Il bazedoxifene è altamente metabolizzato nelle donne. La glucuronazione è la principale via metabolica. È evidente un minimo o nessun metabolismo mediato dal citocromo P450. Il bazedoxifene-5-glucuronide è il principale metabolita circolante. Le concentrazioni di questo glucuronide sono circa 10 volte più alte di quelle della sostanza attiva immodificata nel plasma.

Eliminazione

Il bazedoxifene è eliminato con un'emivita di circa 30 ore. Le concentrazioni allo steady-state sono raggiunte dalla seconda settimana di somministrazione giornaliera. La clearance apparente orale del bazedoxifene è circa da 4 a 5 l/h/kg. Le principali vie di eliminazione del bazedoxifene radio-marcato sono le feci e meno dell'1% è eliminato attraverso le urine.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La disposizione di una dose singola di 20 mg di bazedoxifene è stata comparata nei pazienti con compromissione epatica [Child-Pugh Class A (n=6), B (n=6) e C (n=6)] e nei soggetti con normale funzionalità epatica (n=18). In media, pazienti con compromissione epatica hanno mostrato un aumento dell'AUC di 4,3 volte rispetto ai controlli. Sicurezza ed efficacia non sono state valutate ulteriormente nei pazienti con compromissione epatica. L'uso in questa popolazione di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza renale

Sono disponibili dati clinici limitati (n=5) nei soggetti con insufficienza renale moderata (CrCl <50 mL/min). Una dose singola di 20 mg di bazedoxifene è stata somministrata a questi soggetti. Una quantità trascurabile di bazedoxifene è stata eliminata attraverso le urine. L'alterazione della funzionalità renale ha mostrato minima o nessuna influenza sulla farmacocinetica di bazedoxifene e non è richiesto adeguamento della dose.

Pazienti anziani

La farmacocinetica di una dose singola di 20 mg di bazedoxifene è stata valutata in uno studio in 26 donne sane in postmenopausa. In media, in confronto a donne tra i 51 e i 64 anni d'età (n=8), donne tra i 65 ed i 74 anni d'età (n=8) hanno mostrato un aumento dell'AUC di 1,5 volte, e donne con più di 75 anni d'età (n=8) hanno mostrato un aumento dell'AUC di 2,3 volte. Questo aumento è stato molto probabilmente attribuito a cambi, relativi all'età, nella funzionalità epatica. Non è necessario un adeguamento del dosaggio sulla base dell'età.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di bazedoxifene non è stata studiata nella popolazione pediatrica.

Razza

Non sono state osservate differenze di farmacocinetica basate sui gruppi etnici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sul coniglio si sono verificati, a dosaggi tossici per le femmine in gravidanza $\geq 0,5$ mg/kg/die (1,5 volte l'esposizione nell'uomo), aborto ed un'umentata incidenza nei feti di anomalie del cuore (difetto del setto ventricolare) e dell'apparato scheletrico (ritardi dell'ossificazione, ossa non correttamente allineate o malformate, principalmente della colonna vertebrale e del cranio). Il trattamento di ratti a dosaggi tossici materni ≥ 1 mg/kg/die ($\geq 0,3$ volte l'esposizione nell'uomo) è risultato in un ridotto numero di feti vivi e/o in una riduzione del peso corporeo fetale. Non sono state osservate anomalie dello sviluppo fetale.

A ratti femmine è stata somministrata una dose giornaliera da 0,3 a 30 mg/kg (da 0,03 a 8 volte l'esposizione nell'uomo) prima e durante l'accoppiamento con maschi non trattati. Il ciclo mestruale e la fertilità sono state influenzate negativamente in tutti i gruppi di femmine trattate con bazedoxifene.

Gli effetti del trattamento con bazedoxifene su ossa, utero e ghiandole mammarie sono stati valutati in ratti ovariectomizzati (0,15-1,15 mg/kg/die) ed in primati non umani (*Cynomolgus macaques*) (0,2-25 mg/kg/die). Nei ratti, il trattamento con bazedoxifene per circa un anno ha prevenuto parzialmente gli effetti dell'ovariectomia su numerosi parametri dell'apparato scheletrico (contenuto minerale osseo, densità minerale ossea ed architettura). In più, il peso umido uterino è diminuito in confronto agli animali non trattati e lo studio istologico ha mostrato differenze minime o nulle rispetto ai controlli non trattati. Nelle scimmie, il trattamento con bazedoxifene per 18 mesi ha dato come risultati la parziale conservazione della massa ossea corticale e trabecolare, come determinato dalle misure della BMD. La parziale conservazione della massa ossea è stata ottenuta dalla riduzione degli aumenti del turnover osseo indotti dall'ovariectomia, valutati in base ai marcatori biochimici del turnover osseo ed agli indici istomorfometrici misurati nella porzione trabecolare e corticale dell'osso.

Fondamentalmente, in entrambe le specie, la somministrazione di bazedoxifene non ha avuto effetti

deleterii sulla qualità dell'osso. Come per i risultati ottenuti nei roditori, il trattamento con bazedoxifene nei primati non umani ha dato come risultato atrofia delle ghiandole uterine e mammarie senza altre differenze istologiche con gli animali non trattati.

Studi di dosi ripetute nei roditori con ciclo normale ed in scimmie cynomolgus hanno rivelato una marcata stimolazione della crescita del follicolo ovarico senza ovulazione che conduce a cisti ovarica parzialmente emorragica e a livelli di estradiolo marcatamente elevati. Questo effetto farmacologico del bazedoxifene può inoltre essere atteso nelle donne nel periodo pre-menopausa, ma è considerato clinicamente irrilevante nelle donne nel periodo post-menopausa.

In studi di carcinogenicità di 6 mesi in topi transgenici, c'è stato un aumento dell'incidenza di tumori benigni delle cellule granulose ovariche nelle femmine di topo a cui siano stati somministrati 150 o 500 mg/kg/die. L'esposizione sistemica (AUC) al bazedoxifene in questi gruppi è stata 35 e 69 volte quella osservata nelle donne nel periodo post-menopausa a cui siano stati somministrati 20 mg/die per 14 giorni.

In uno studio di carcinogenicità di 2 anni nei ratti, un aumento dell'incidenza di tumori benigni delle cellule granulose ovariche è stato osservato nei ratti femmina con concentrazioni nella dieta di 0,03 e 0,1%. L'esposizione sistemica (AUC) al bazedoxifene in questi gruppi è stata 2,6 e 6,6 volte quella osservata nelle donne nel periodo post-menopausa a cui siano stati somministrati 20 mg/die per 14 giorni.

L'osservazione di tumori benigni delle cellule granulose ovariche nelle femmine di ratto e topo a cui sia stato somministrato bazedoxifene è un effetto di classe dei SERM correlato alla loro farmacologia nei roditori, quando trattati durante la loro vita riproduttiva, quando le loro ovaie sono funzionanti e sensibili alla stimolazione ormonale.

Il bazedoxifene non è risultato genotossico o mutagenico in una batteria di test, inclusi il saggio *in vitro* di mutazione batterica inversa, il saggio *in vitro* di mutazione avanzata di cellula di mammifero al locus della timidina chinasi (TK±) nelle cellule linfomatose di topo L5178Y, nel saggio *in vitro* di aberrazione cromosomica nelle cellule ovariche (CHO) di criceto cinese e nel saggio *in vivo* sui micronuclei di topo.

Il bazedoxifene ha causato nefrocalcosi corticomidollare ed ha aumentato la nefropatia spontanea cronica progressiva (CPN) nei ratti maschi. I parametri urinari sono cambiati in maniera patologica. In studi a lungo termine sono stati osservati tumori renali (adenomi e carcinomi) a tutti i dosaggi testati, molto probabilmente come conseguenza di questo danno renale cronico. In uno studio di carcinogenicità a due anni, il bazedoxifene, somministrato oralmente ai ratti nella dieta a dosi di 0, 0,003%, 0,01%, 0,03% o 0,1%, ha dato esposizioni, basate sull'area di superficie (mg/m²) approssimativamente da 0,6 a 23 volte e da 0,9 a 31 volte la dose clinica di 20 mg nei maschi e nelle femmine, rispettivamente. Poiché la nefropatia cronica progressiva e la nefrocalcosi corticomidollare sono più probabilmente nefropatie ratto-specifiche, questi risultati sono presumibilmente non rilevanti per gli uomini.

In uno studio a 18 mesi sull'efficacia sull'osso in scimmie cynomolgus in età avanzata ovariectomizzate, bazedoxifene, somministrato oralmente alle scimmie a dosi di 0, 0,2, 0,5, 1, 5, o 25 mg/kg/die, ha dato esposizioni, basate sull'area di superficie (mg/m²) approssimativamente da 0,2 a 24 volte la dose clinica di 20 mg. In questo studio sono stati osservati carcinomi a cellule renali. Questi tumori sono considerati come carcinomi a cellule renali spontanei, che sono noti verificarsi nei primati non umani e che è improbabile siano rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido (mais) pregelatinizzato
Sodio amido glicolato
Sodio lauril solfato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Acido ascorbico

Film rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Aclar da 7, 28, 30, 84 e 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/511/001
EU/1/09/511/002
EU/1/09/511/003
EU/1/09/511/004
EU/1/09/511/005

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 Aprile 2009

Data dell'ultimo rinnovo: 17 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/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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 RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ireland

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.