

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolremdi 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di mavorixafor.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsula rigida di gelatina, opaca, dimensione 1 (lunghezza circa 19,4 mm) con corpo bianco, con impressa la dicitura "100 mg" in inchiostro nero, e testa azzurro chiaro, con impressa la dicitura "MX4" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xolremdi è indicato nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni per il trattamento della sindrome WHIM (*warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis*, verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi) per aumentare il numero di neutrofili e di linfociti maturi circolanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato solo da medici specialisti esperti nella diagnosi o nella gestione delle immunodeficienze.

Posologia

La dose raccomandata è:

- Peso superiore a 50 kg: 400 mg (quattro capsule da 100 mg) per via orale, una volta al giorno a stomaco vuoto dopo il digiuno notturno e almeno 30 minuti prima del pasto.
- Peso inferiore o pari a 50 kg: 300 mg (tre capsule da 100 mg) per via orale, una volta al giorno a stomaco vuoto dopo il digiuno notturno e almeno 30 minuti prima del pasto.

Dose dimenticata

Nel caso il paziente si dimentichi di assumere una dose, deve assumere la dose successiva come previsto. Non deve assumere una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Modifiche della dose

Usa concomitante di Xolremdi con inibitori forti o moderati del CYP3A4

Quando è utilizzato in concomitanza con un inibitore forte del CYP3A4, la dose giornaliera deve essere ridotta a 200 mg.

Quando Xolremdi è utilizzato in concomitanza con un inibitore moderato del CYP3A4, le reazioni avverse potenzialmente associate all'aumento dell'esposizione a mavoxixafor devono essere monitorate con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.5). Se necessario dal punto di vista clinico, la dose giornaliera di Xolremdi deve essere ridotta in decrementi di 100 mg, senza scendere al di sotto di 200 mg.

Usa concomitante di Xolremdi con inibitori della P-gp

Quando Xolremdi è utilizzato in concomitanza con un inibitore della P-gp, le reazioni avverse potenzialmente associate all'aumento dell'esposizione a mavoxixafor devono essere monitorate con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.5). Se necessario dal punto di vista clinico, la dose giornaliera di Xolremdi deve essere ridotta in decrementi di 100 mg, senza scendere al di sotto di 200 mg.

Popolazioni speciali

Rischio di prolungamento dell'intervallo QTc

Nei pazienti con fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QTc e/o in caso di uso concomitante con farmaci notoriamente associati al rischio di prolungamento dell'intervallo QTc, è necessario valutare e monitorare il QTc (vedere paragrafo 4.4). Se è necessaria una riduzione della dose, la dose giornaliera deve essere diminuita in decrementi di 100 mg, senza scendere al di sotto di 200 mg. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con Xolremdi (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Sono disponibili dati limitati sui pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di Xolremdi non sono state stabilite nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina da 15 a meno di 30 mL/min) o nefropatia allo stadio terminale (clearance della creatinina inferiore a 15 mL/min). La somministrazione di Xolremdi non è raccomandata nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale. Non è raccomandato alcun aggiustamento posologico nei pazienti con clearance della creatinina ≥ 30 mL/min, compresi i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Xolremdi non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (punteggio ChildPugh ≥ 7). L'uso di Xolremdi non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa. Non è raccomandato alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica lieve.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xolremdi nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Xolremdi non deve essere usato nei bambini di età < 2 anni, poiché l'esposizione a mavoxixafor può causare anomalie dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Xolremdi è un medicinale per uso orale.

La capsula deve essere assunta a stomaco vuoto dopo il digiuno notturno e almeno 30 minuti prima del pasto. Vedere paragrafo 5.2.

Per garantire l'efficacia e la stabilità del prodotto, le capsule devono essere deglutite intere e non devono essere aperte, rotte o masticate.

4.3 Controindicazioni

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

Uso con medicinali la cui clearance dipende in larga misura dal CYP2D6 (ad es., destrometorfano, codeina, tramadolo) (vedere paragrafo 4.5).

Durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità riproduttiva

Sulla base del suo meccanismo d'azione, mavorixafor può causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.6 e 5.3).

Prima di iniziare il trattamento con Xolremdi, è necessario verificare lo stato di gravidanza delle pazienti in età fertile sessualmente attive. Le pazienti in età fertile devono evitare la gravidanza facendo uso di un metodo contraccettivo efficace (ad es., contraccezione a doppia barriera) durante il trattamento con Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono usare il preservativo durante i rapporti sessuali per tutto il periodo di trattamento con Xolremdi e per almeno tre settimane dopo la sua interruzione.

In caso di esposizione a mavorixafor durante la gravidanza, la paziente deve contattare tempestivamente il medico e interrompere il trattamento con mavorixafor.

Al fine di supportare gli operatori sanitari e i pazienti nella riduzione al minimo del potenziale rischio di tossicità embrio-fetale, un'apposita guida sarà distribuita agli operatori sanitari con esperienza nel trattamento della sindrome WHIM, mentre nella confezione del prodotto sarà inserita una scheda per il paziente.

Prolungamento dell'intervallo QTc

Mavorixafor induce un prolungamento concentrazione-dipendente dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1). L'uso concomitante di Xolremdi con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc può determinare un aumento più marcato dell'intervallo QTc. Ciò può essere associato a reazioni avverse correlate al prolungamento dell'intervallo QTc, tra cui torsioni di punta, altre aritmie gravi e morte improvvisa.

Eventuali fattori di rischio modificabili per il prolungamento dell'intervallo QTc devono essere corretti. Il QTc deve essere valutato al basale e monitorato durante il trattamento, come clinicamente indicato nei pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QTc (ad es., insufficienza cardiaca congestizia, sindrome del QT lungo, ipokaliemia) o in trattamento concomitante con farmaci che aumentano l'esposizione a mavorixafor e/o principi attivi notoriamente associati al rischio di prolungamento dell'intervallo QTc. Potrebbe essere necessario ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2) o interrompere il trattamento con Xolremdi.

Pazienti senza varianti confermate del gene CXCR4

L'efficacia e la sicurezza di Xolremdi non sono state stabilite nei pazienti affetti dalla sindrome WHIM che non sono portatori di varianti patogene del gene CXCR4.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Le informazioni sull'interazione farmacologica di Xolremdi con potenziali medicinali concomitanti sono riassunte in Tabella 1, Tabella 2 e Tabella 3.

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Tabella 1: Effetto di Xolremdi su altri medicinali (gli esempi includono, ma non sono limitati a)

Medicinale per aree terapeutiche	Effetti sui livelli di farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}^a	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Xolremdi
Substrati del CYP2D6		
ad es., destrometorfano, codeina, tramadolo	<i>Destrometorfano</i> ^b ↑ C _{max} di 6,5 volte (5,1-8,3) ↑ AUC di 9 volte (6,5-12,3).	Mavorixafor è un inibitore del CYP2D6. L'uso concomitante di Xolremdi con medicinali la cui clearance dipende in larga misura dal CYP2D6 è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Dopo l'interruzione del trattamento con mavorixafor, l'effetto inibitorio sul CYP2D6 può persistere; prima di iniziare il trattamento con medicinali la cui clearance dipende fortemente dal CYP2D6 si deve considerare un periodo di washout di circa 30 giorni (corrispondenti a 9 emivite).
Substrati del CYP3A4		
ad es., midazolam, alprazolam, everolimus, telitromicina, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} di 1,1 volte (1,0-1,3) ↑ AUC di 1,7 volte (1,4-2,1).	Mavorixafor è un inibitore del CYP3A4. Quando Xolremdi viene utilizzato in concomitanza con substrati del CYP3A4 con i quali anche minime variazioni della loro concentrazione possono indurre gravi reazioni avverse, le reazioni avverse correlate al substrato del CYP3A4 devono essere monitorate con maggiore frequenza.
Substrati della P-gp		
digossina	<i>Digossina</i> ^c ↑ C _{max} di 1,5 volte (1,3-1,8) ↑ AUC di 1,6 volte (1,4-1,9)	Quando Xolremdi viene utilizzato in concomitanza con la digossina, le concentrazioni sieriche di digossina devono essere misurate prima dell'inizio del trattamento con Xolremdi e successivamente monitorate secondo quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) della digossina.

Medicinale per aree terapeutiche	Effetti sui livelli di farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}^a	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Xolremdi
<i>Altri substrati della P-gp</i> ad es., dabigatran etexilato, edoxaban, fexofenadina	Interazione non studiata.	Quando Xolremdi viene utilizzato in concomitanza con substrati della P-gp con i quali anche minime variazioni della loro concentrazione possono indurre gravi reazioni avverse, le reazioni avverse correlate al substrato della P-gp devono essere monitorate con maggiore frequenza.
Substrati di OCT2/MATE1		
metformina	<i>Metformina</i> ^d ↓ C _{max} del 35% (17-49%) ↓ AUC del 35% (20-47%)	Monitorare i livelli glicemici e aggiustare la dose di metformina secondo necessità. Mavorixafor può ridurre i valori medi di C _{max} e AUC della metformina, riducendone l'efficacia. Il meccanismo di quest'interazione è sconosciuto.

^a Tutti gli studi d'interazione sono stati condotti su soggetti sani.

^b Uso concomitante con Xolremdi 400 mg

^c Uso concomitante di una singola dose orale di un cocktail di trasportatori contenente 0,25 mg di digossina con Xolremdi, somministrato fino al raggiungimento dello stato stazionario (400 mg/giorno).

^d Uso concomitante di una singola dose orale di un cocktail di trasportatori contenente 10 mg di metformina con Xolremdi, somministrato fino al raggiungimento dello stato stazionario (400 mg/giorno).

Tabella 2: Effetto di altri medicinali su Xolremdi (gli esempi includono, ma non sono limitati a)

Medicinale per aree terapeutiche	Effetti sui livelli di farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}^a	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Xolremdi
Induttori del CYP3A4		
ad es., apalutamide, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina, rifampicina, fenobarbital, iperico	Interazione non studiata. <i>Atteso:</i> ↓ C _{max} di mavorixafor ↓ AUC di mavorixafor	Mavorixafor è un substrato del CYP3A4. Si prevede che l'uso concomitante con un induttore forte del CYP3A4 riduca la concentrazione di mavorixafor, con conseguente possibile diminuzione dell'efficacia terapeutica di Xolremdi. L'uso concomitante non è raccomandato.

Medicinale per aree terapeutiche	Effetti sui livelli di farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Xolremdi
<i>Inibitori forti o moderati del CYP3A4</i>		
ad es., itraconazolo, amiodarone, diltiazem, fluconazolo, ketoconazolo, claritromicina, eritromicina, nefazodone.	<p><i>Itraconazolo</i>^b</p> <p>↑ esposizione a mavorixafor di circa 2 volte</p> <p><i>Atteso:</i></p> <p>↑ C_{max} di mavorixafor</p> <p>↑ AUC di mavorixafor</p>	<p>Mavorixafor è un substrato del CYP3A4. Si prevede che l'uso concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A4 aumenti l'esposizione a mavorixafor e possa aumentare il rischio di reazioni avverse.</p> <p>Quando è utilizzato in concomitanza con un inibitore forte del CYP3A4, la dose giornaliera deve essere ridotta a 200 mg (vedere paragrafo 4.2).</p> <p>Quando utilizzato in concomitanza con un inibitore moderato del CYP3A4, le reazioni avverse devono essere monitorate con maggiore frequenza. <i>Se necessario dal punto di vista clinico</i>, la dose giornaliera deve essere ridotta in decrementi di 100 mg, senza scendere al di sotto di 200 mg (vedere paragrafo 4.2).</p>
<i>Inibitori della P-gp</i>		
itraconazolo (200 mg), verapamil	<p><i>Itraconazolo</i>^b</p> <p>↑ esposizione a mavorixafor di circa 2 volte</p> <p><i>Atteso:</i></p> <p>↑ C_{max} di mavorixafor</p> <p>↑ AUC di mavorixafor</p>	<p>Mavorixafor è un substrato della P-gp. Quando Xolremdi è utilizzato in concomitanza con inibitori della P-gp, le reazioni avverse indotte da Xolremdi e potenzialmente associate all'aumento dell'esposizione a mavorixafor devono essere monitorate con maggiore frequenza. <i>Se necessario dal punto di vista clinico</i>, la dose giornaliera di Xolremdi deve essere ridotta in decrementi di 100 mg, senza scendere al di sotto di 200 mg (vedere paragrafo 4.2).</p>

^a Tutti gli studi d'interazione sono stati condotti su soggetti sani.

^b Uso concomitante di Xolremdi 200 mg con 200 mg di itraconazolo.

Tabella 3: Interazione tra antiaritmici e altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QT

Medicinale per aree terapeutiche	Effetti sui livelli di farmaco. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Xolremdi
<p>Medicinali antiaritmici (inclusi, a titolo esemplificativo e non esaustivo, amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo)</p> <p>Altri medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT (inclusi, a titolo esemplificativo e non esaustivo, cloroquina, alofantrina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina, bepridile, pimozide e ondansetron per via endovenosa)</p>	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Prevedibile prolungamento dell'intervallo QTc</p>	<p>Xolremdi induce un prolungamento concentrazione-dipendente dell'intervallo QTc. L'uso concomitante di Xolremdi con altri prodotti associati al prolungamento dell'intervallo QTc può indurre un aumento dell'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).</p> <p>In caso di uso concomitante con farmaci notoriamente associati al rischio di prolungamento dell'intervallo QTc, è necessario valutare e monitorare il QTc (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Se è necessaria una riduzione della dose, la dose giornaliera deve essere diminuita in decrementi di 100 mg, senza scendere al di sotto di 200 mg. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con Xolremdi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p>

Interazione con il cibo

I pazienti devono essere informati di evitare il consumo di alimenti o bevande contenenti pompelmo, poiché il pompelmo è un forte inibitore del CYP3A4 e può aumentare il rischio di reazioni avverse associate a Xolremdi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare il trattamento con Xolremdi, è necessario verificare lo stato di gravidanza delle pazienti in età fertile sessualmente attive. Le pazienti in età fertile devono evitare la gravidanza facendo uso di un metodo contraccettivo efficace (ad es., contraccezione a doppia barriera) durante il trattamento con Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono usare il preservativo durante i rapporti sessuali per tutto il periodo di trattamento con Xolremdi e per almeno tre settimane dopo la sua interruzione.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mavorixafor in donne in gravidanza non esistono o sono limitati.

Sulla base del suo meccanismo d'azione, mavorixafor può causare danni al feto quando somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Xolremdi è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

In caso di esposizione a mavorixafor durante la gravidanza, la paziente deve contattare tempestivamente il medico e interrompere il trattamento con mavorixafor.

Allattamento

Mavorixafor non è stato studiato nelle donne che allattano. Non è noto se mavorixafor/metaboliti siano escreti nel latte materno e animale.

Il rischio per il lattante non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento durante il trattamento e per tre settimane dopo l'ultima somministrazione oppure interrompere la terapia con Xolremdi, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con Xolremdi per la donna.

Fertilità

L'effetto di mavorixafor sulla fertilità umana è sconosciuto. L'effetto di mavorixafor sulla fertilità maschile o femminile non è stato valutato in studi specifici di tossicologia riproduttiva. Nell'ambito di studi di tossicità a dosi ripetute di lunga durata, sono state osservate alterazioni testicolari in uno studio in cui il trattamento era stato iniziato su cani giovani in età prepuberale. La rilevanza di questi risultati per i pazienti maschi non è nota (vedere paragrafo 5.3).

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

Xolremdi può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati di non guidare né usare macchinari qualora manifestino reazioni avverse a carico del sistema nervoso.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza descritti di seguito si basano sull'esposizione di 38 pazienti con sindrome WHIM trattati con mavorixafor, con una durata del trattamento variabile da meno di 6 mesi (7 pazienti) fino a 4 anni (7 pazienti) e una durata mediana dell'esposizione di 2 anni. Le reazioni avverse osservate più comuni, indipendentemente dal grado riportato, sono state effetti gastrointestinali [nausea (21,1%), diarrea (18,4%), vomito (13,2%), dispepsia (10,5%), dolore addominale (10,5%)], eruzione cutanea (13,2%) e cefalea (10,5%).

Gli effetti gastrointestinali possono manifestarsi dopo l'inizio del trattamento con Xolremdi; tali reazioni generalmente si risolvono entro i primi 3 mesi, anche se si continua la terapia con Xolremdi.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 riporta le reazioni avverse segnalate negli studi clinici con mavorixafor. Tali dati includono due studi clinici in cui 38 pazienti con sindrome WHIM sono stati trattati con mavorixafor.

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 4 in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	Sincope	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Diarrea	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Molto comune
	Cute secca	Comune
	Dermatite psoriasiforme	Comune

* Il seguente raggruppamento comprende i seguenti termini preferiti in MedDRA:

Eruzione cutanea: eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea papulare

Popolazione pediatrica

Nello studio pivotal di fase 3 X4P-001-103, 7 dei 14 pazienti trattati con mavorixafor avevano un'età compresa tra 12 e < 18 anni. Nessun paziente dello studio X4P-001-MKKA di fase 2 aveva meno di 18 anni.

Il profilo di sicurezza nei pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni è stato simile a quello osservato nella popolazione generale, compresi pazienti adulti e adolescenti.

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 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

Non esiste un antidoto specifico né un intervento terapeutico in grado di favorire l'eliminazione di mavorixafor. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di interrompere il trattamento e di iniziare una terapia sintomatica e di supporto, secondo necessità clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, altri immunostimolanti, codice ATC: L03AX24

Meccanismo d'azione

Mavorixafor è un antagonista del recettore 4 delle chemochine CXC (CXCR4) che blocca il legame del ligando di CXCR4, fattore derivato dalle cellule stromali 1 α (SDF-1 α)/ligando 12 delle chemochine CXC (CXCL12). L'asse SDF-1/CXCR4 è coinvolto nel traffico e migrazione dei leucociti da e verso il compartimento del midollo osseo. Le mutazioni con acquisizione di funzione nel gene del recettore CXCR4 che si osservano nei pazienti con sindrome WHIM determinano una maggiore risposta a CXCL12 e la ritenzione dei leucociti nel midollo osseo. Mavorixafor inibisce la risposta a CXCL12 sia nelle varianti wild-type sia nelle varianti mutate di CXCR4 associate alla sindrome WHIM. Il trattamento con mavorixafor determina un aumento della mobilitazione di neutrofili, linfociti e monociti dal midollo osseo verso la circolazione periferica.

Effetti farmacodinamici

La conta assoluta dei neutrofili (ANC) e la conta assoluta dei linfociti (ALC) raggiungono il picco 4 ore dopo la somministrazione di Xolremdi e tornano ai valori basali entro 24 ore dopo la somministrazione. Per dosi di mavorixafor comprese tra 50 mg (0,125 volte la dose massima raccomandata) e 400 mg una volta al giorno, una maggiore esposizione a mavorixafor allo stato stazionario è stata associata a un tempo medio (ore) più lungo al di sopra della soglia ANC (TAT_{ANC}) di 500 cellule/ μ L e a un tempo medio (ore) più lungo al di sopra della soglia ALC (TAT_{ALC}) di 1 000 cellule/ μ L nell'arco di 24 ore.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio sul QT, l'aumento medio massimo dell'intervallo QTc è stato di 15,6 ms (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% = 19,8 ms) dopo la somministrazione di Xolremdi 800 mg (2 volte la dose massima raccomandata) in volontari sani. Vedere paragrafo 4.4.

Efficacia e sicurezza clinica

Xolremdi è stato valutato in due studi clinici. Lo studio X4P-001-103 (di seguito, studio 1) è uno studio clinico pivotal di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, condotto su pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con sindrome WHIM. Lo studio X4P-001-MKKA (di seguito, studio 2) è uno studio in aperto, di supporto di fase 2 condotto su pazienti adulti con sindrome WHIM.

Studio di fase 3 (pivotal)

L'efficacia di Xolremdi nei pazienti adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con sindrome WHIM è stata valutata nel periodo randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di 52 settimane dello studio 1. Tutti i pazienti arruolati hanno evidenziato una variante genotipicamente confermata di CXCR4, compatibile con la sindrome WHIM, e una ANC confermata \leq 400 cellule/ μ L. Mavorixafor 400 mg è stato somministrato per via orale una volta al giorno ad adulti e adolescenti di peso > 50 kg e mavorixafor 200 mg una volta al giorno ad adolescenti di peso \leq 50 kg. Ai pazienti è stato consentito di continuare (ma non iniziare) la terapia immunoglobulinica con la stessa posologia. Non è stato consentito l'uso di altri antagonisti di CXCR4 o del fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).

Trentuno pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere placebo (n = 17) o mavorixafor (n = 14) una volta al giorno per 52 settimane. La Tabella 5 riassume le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al basale.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con sindrome WHIM al basale (Studio 1)

Caratteristiche demografiche e cliniche	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Dati demografici		
Età (anni) media (DS)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Fascia d'età, n (%)	-	-
da 12 a < 18 anni	7 (50,0)	8 (47,1)
\geq 18 anni	7 (50,0)	9 (52,9)
Sesso, n (%)	-	-
Maschio	5 (35,7)	8 (47,1)
Femmina	9 (64,3)	9 (52,9)
Etnia, n (%)	-	-
Bianca	13 (93)	16 (94)
Asiatica	0	1 (6)
Altro	1 (7)	0

Caratteristiche demografiche e cliniche	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Caratteristiche cliniche		
Uso di Ig al basale, n (%)	-	-
Sì	6 (42,9)	8 (47,1)
Conta assoluta dei neutrofili (ANC) media (DS) al basale (cellule/ μ L)	155 (93,8)	281 (232,7)
Conta linfocitaria assoluta (ALC) media (DS) al basale (cellule/ μ L)	501 (204,8)	563 (199,1)

Abbreviazioni: DS = deviazione standard; Ig = immunoglobuline

Nota: le percentuali sono state calcolate utilizzando come denominatore il numero di pazienti all'interno di ciascuna categoria.

L'endpoint primario di efficacia è stato il miglioramento della ANC, misurato come tempo medio (in ore) al di sopra della soglia di ANC (TAT_{ANC}) di 500 cellule/ μ L. Nel corso dello studio, tale parametro è stato valutato, in un periodo di 24 ore, 4 volte (ogni 3 mesi per 12 mesi). Nel periodo di 52 settimane il TAT_{ANC} è risultato statisticamente più elevato nei pazienti trattati con mavoxifafor rispetto al placebo. Vedere Tabella 6 e Figura 1.

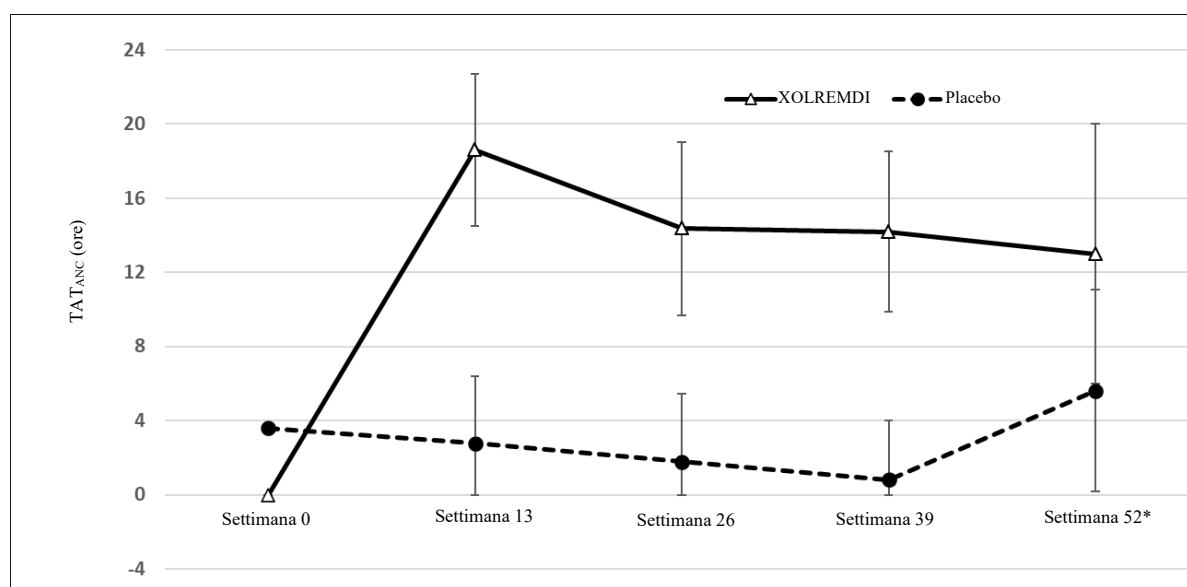
Tabella 6: Tempo medio (ore) al di sopra della soglia ANC (TAT_{ANC}) nello studio 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (ore)			
Basale	Media (DS)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Risultati complessivi dell'MMRM	Media LS (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	Media LS - IC al 95%	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Differenza vs. placebo:		
	Differenza media LS (SE)	12,30 (2,5)	-
	Differenza media LS - IC al 95%	(7,2; 17,4)	-
	P-value ¹	< 0,0001	-

Abbreviazioni: ANC = conta assoluta dei neutrofili; IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati; MMRM = modello misto per misure ripetute; DS = deviazione standard; SE = errore standard; TAT = tempo al di sopra della soglia di 500 cellule/ μ L.

[1] I risultati si basano su un'analisi MMRM con il tempo al di sopra della soglia come variabile dipendente; trattamento, visita (settimane 13, 26, 39 e 52), trattamento per visita, uso di Ig (fattori di stratificazione alla randomizzazione) e tempo al di sopra della soglia al basale come covariate; e il paziente come effetto casuale ripetuto.

Figura 1: Tempo (ore) al di sopra di TAT_{ANC} (media LS ± IC al 95%) per gruppo di trattamento (studio 1)



Abbreviazioni: ANC = conta assoluta dei neutrofilii; IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati; TAT = tempo totale (ore) al di sopra della soglia (500 cellule/ μ L) nelle 24 ore.
 * Alla settimana 52, 3 dei 17 pazienti del braccio placebo hanno ricevuto mavorixafor prima della misurazione del TAT, in concomitanza con l'ingresso nella fase in aperto dello studio; un paziente del braccio mavorixafor non ha assunto mavorixafor. Tutti i dati sono stati inclusi nell'analisi ITT.

L'endpoint secondario chiave di efficacia è stato il miglioramento dell'ALC misurato come tempo medio (ore) al di sopra della soglia ALC (TAT_{ALC}) di 1 000 cellule/ μ L nelle 24 ore. Nel periodo di 52 settimane il TAT_{ALC} è risultato statisticamente più elevato nei pazienti trattati con mavorixafor rispetto al placebo. Vedere la Tabella 7.

Tabella 7: Tempo medio (ore) al di sopra della soglia ALC (TAT_{ALC}) nello studio 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC} (ore)			
Basale	Media (DS)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Risultati complessivi dell'MMRM	Media LS (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Media LS - IC al 95%	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)
	Differenza vs. placebo:		
	Differenza media LS (SE)	11,3 (1,80)	-
	Differenza media LS - IC al 95%	(7,5; 15,0)	-
	P-value ¹	< 0,0001	-

Abbreviazioni: ANC = conta assoluta dei linfociti; IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati; MMRM = modello misto per misure ripetute; DS = deviazione standard; SE = errore standard; TAT = tempo al di sopra della soglia di 1 000 cellule/ μ L.

^[1] I risultati si basano su un'analisi MMRM con il tempo al di sopra della soglia come variabile dipendente; trattamento, visita (settimane 13, 26, 39 e 52), trattamento per visita, uso di Ig (fattori di stratificazione alla randomizzazione) e tempo al di sopra della soglia al basale come covariate; e il paziente come effetto casuale ripetuto.

L'efficacia di mavorixafor è stata valutata ulteriormente in base al punteggio totale delle infezioni e al punteggio totale di variazione delle verruche. Nel periodo di trattamento di 52 settimane il punteggio totale delle infezioni ponderato per la gravità era numericamente inferiore nei pazienti trattati con mavorixafor [media LS (SE) 7,41 (2,805)] rispetto ai pazienti trattati con placebo [media LS (SE) 12,27 (2,443)] con una differenza media pari a -4,85 [IC al 95% (-12,57; 2,86)]. Similmente, il tasso di

infezioni annualizzato era numericamente inferiore nei pazienti trattati con mavorixafor [media LS (SE) 1,7 (0,5)] rispetto ai pazienti trattati con placebo [media LS (SE) 4,2 (0,7)] con un rapporto di incidenza di 0,417 [IC al 95% (0,220; 0,789)]. Non è stata riscontrata alcuna differenza nel punteggio totale di variazione delle verruche tra i bracci di trattamento mavorixafor e placebo nel periodo di 52 settimane.

Studio di fase 2 (di supporto)

Uno studio in aperto di fase 2 (Studio 2), condotto su 8 pazienti adulti con sindrome WHIM, ha valutato le proprietà farmacodinamiche di mavorixafor nell'intervallo di dose compreso tra 50 e 400 mg, somministrati per via orale una volta al giorno. Le dosi comprese tra 300 e 400 mg hanno determinato aumenti sostenuti di ANC \geq 600 cellule/ μ L e ALC \geq 1 000 cellule/ μ L.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xolremdi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Altre informazioni

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici relativi a mavorixafor sono presentati come media geometrica (CV%) negli adulti con sindrome WHIM, salvo diversamente specificato. Allo stato stazionario, la C_{max} di mavorixafor è pari a 3 304 (58,6%) ng/mL e l'AUC da 0 a 24 ore (AUC_{0-24h}) è pari a 13 970 (58,4%) ng \times h/mL dopo somministrazione di 400 mg una volta al giorno.

Assorbimento

Il tempo mediano (intervallo) per raggiungere la C_{max} (t_{max}) di mavorixafor è di 2,8 ore (1,9-4 ore) alla dose raccomandata massima approvata.

Effetto del cibo

Pasto ad alto contenuto di grassi: dopo la somministrazione di una singola dose di Xolremdi 400 mg con un pasto ricco di grassi (1 000 calorie, 50% di grassi) in soggetti sani, la C_{max} di mavorixafor è diminuita del 66% e l'AUC del 55%.

Pasto a basso contenuto di grassi: dopo la somministrazione di una singola dose di Xolremdi 400 mg con un pasto povero di grassi (500 calorie, 25% di grassi) in soggetti sani, la C_{max} di mavorixafor è diminuita del 55% e l'AUC del 51%. Inoltre, dopo la somministrazione di una singola dose di Xolremdi 400 mg con un pasto a basso contenuto di grassi in soggetti sani dopo un digiuno notturno, sono stati osservati un aumento del 14% della C_{max} e una diminuzione del 18% dell'AUC rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno protratto per ulteriori 4 ore dopo la dose di Xolremdi (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume di distribuzione di mavorixafor è pari a 120 L/kg. Sulla base dei dati *in vitro*, mavorixafor risulta legato alle proteine plasmatiche umane per oltre il 93%.

Biotrasformazione

Il metabolismo di mavorixafor è mediato principalmente dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP2D6.

Eliminazione

L'emivita terminale di mavorixafor è pari a 82 h con una clearance apparente di 62 L/h dopo la somministrazione di una singola dose di Xolremdi 400 mg in soggetti sani. Mavorixafor mostra una clearance apparente almeno in parte non lineare; tuttavia, tale aspetto non è clinicamente significativo alla dose raccomandata approvata.

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di mavorixafor radiomarcato, nei soggetti sani è stato recuperato il 74,2% della radioattività somministrata; di tale quantità, il 61,0% è stato recuperato nelle feci e il 13,2% (di cui il 3% in forma immodificata) nelle urine, nell'arco di un periodo di raccolta di 240 ore.

Linearità/Non linearità

Mavorixafor dimostra una farmacocinetica non lineare con incrementi della C_{max} e dell' AUC_{0-24h} più che proporzionali all'aumento della dose nell'intervallo di dose compreso tra 50 mg (0,125 volte la dose raccomandata) e 400 mg. In soggetti sani, mavorixafor raggiunge lo stato stazionario dopo circa 9-12 giorni alla dose massima raccomandata approvata.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Nello Studio 2, i livelli medi di ANC alle dosi comprese tra 50 e 200 mg sono generalmente rimasti al di sotto della soglia di beneficio clinico di 500 cellule/ μ L durante l'intervallo di dosaggio di 24 ore. Alle dosi di 300 mg e 400 mg, i livelli medi di ANC sono aumentati al di sopra della soglia circa 1 ora dopo la somministrazione e sono rimasti al di sopra o a livello della soglia per l'intera durata dell'intervallo di dosaggio. È stata necessaria una dose di mavorixafor di 300/400 mg una volta al giorno per ottenere un' $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ L e un' $AUC_{ALC} \geq 1\ 000/\mu$ L.

Studi d'interazione farmacologica

Per informazioni relative alle interazioni farmacologiche con altri medicinali vedere paragrafo 4.5.

Altri medicinali: non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di caffeina (substrato del CYP1A2), losartan (substrato del CYP2C9), omeprazolo (substrato del CYP2C19), furosemide (substrato di OAT1 e OAT3) e contraccettivi orali dopo l'uso concomitante con mavorixafor.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Mavorixafor è metabolizzato dal fegato. L'effetto di una compromissione epatica da moderata a severa sulla farmacocinetica di mavorixafor non è stato studiato (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La clearance renale rappresenta una via di escrezione secondaria per mavorixafor.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di mavorixafor in presenza di compromissione renale da lieve a moderata (CL_{cr} da 30 a < 90 mL/min). La farmacocinetica di mavorixafor non è stata studiata in soggetti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Negli studi clinici su Xolremdi in pazienti con sindrome WHIM, 2 (5%) pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni e nessun paziente aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Gli studi clinici non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per stabilire se rispondono in modo differente rispetto ai pazienti più giovani.

Etnia

L'effetto dell'etnia sull'esposizione sistemica a mavorixafor non è noto.

Sesso

L'effetto del sesso sull'esposizione sistemica a mavorixafor non è noto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate negli animali a livelli di esposizione comparabili a quelli clinici e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state le seguenti: tossicità testicolare, epatotossicità, degenerazione e atrofia retiniche.

Genotossicità

Mavorixafor non ha mostrato alcun effetto genotossico in un saggio di mutazione inversa batterica *in vitro* (test di Ames), in un saggio di aberrazione cromosomica su colture di linfociti umani *in vitro* o in un saggio del micronucleo del midollo osseo di ratto *in vivo*.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi di riproduzione animale con mavorixafor per valutare i suoi effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo embrio-fetale. La via di segnalazione CXCR4/SDF-1 svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo embrio-fetale e placentare nei mammiferi. Nei topi, il knockout del gene CXCR4 è letale per l'embrione e provoca molteplici tossicità dello sviluppo, in particolare a carico dei sistemi ematopoietico, cardiovascolare e nervoso. Anche i livelli di CXCR4/SDF-1 svolgono un ruolo chiave nello stimolare la proliferazione e la differenziazione dei trofoblasti, necessarie per un'adeguata crescita e funzione placentare nell'uomo. In base al suo meccanismo d'azione, Xolremdi può causare danno fetale se somministrato a una donna in gravidanza.

L'effetto di mavorixafor sulla fertilità maschile o femminile non è stato valutato in studi specifici di tossicologia riproduttiva.

In uno studio della durata di 39 settimane, con inizio del trattamento in cani giovani in età prepuberale, sono state osservate alterazioni testicolari caratterizzate da degenerazione/atrofia dei tubuli seminiferi, inclusa deplezione delle cellule staminali spermatogoniali, a livelli di esposizione equivalenti all'esposizione umana alla MRHD. Alterazioni simili non sono state osservate in uno studio di 13 settimane in cani maschi sessualmente maturi né in uno studio di 26 settimane in cani giovani, condotto durante il periodo puberale. Il meccanismo attraverso il quale mavorixafor può esercitare tale effetto non è noto, ma non si può escludere una relazione con la sua azione farmacologica. Non sono disponibili dati sulla reversibilità di tale effetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Silice colloidale anidra (E551)
Croscarmellosa sodica (E468)
Calcio idrogenofosfato diidrato (E3431(ii))

Cellulosa microcristallina (E460(i))
Sodio laurilsolfato
Sodio stearilfumarato

Involucro della capsula

Indigotina (E132)
Gelatina (E441)
Titanio biossido (E171)

Inchiostro da stampa

Soluzione di ammoniaca concentrata (E527)
Ossido di ferro nero (E172)
Alcol isopropilico
Alcol n-butilico
Glicole propilenico (E1520)
Gommalacca in etanolo (E904)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo l'apertura del flacone: 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone rotondo bianco in polietilene ad alta densità con tappo a vite a prova di bambino da 38 mm ed etichetta. Ogni flacone contiene un essiccante posizionato tra la bobina di rayon e il tappo.

Confezioni da 60, 90 o 120 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Vienna
Austria

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

EU/1/26/2017/001

EU/1/26/2017/002

EU/1/26/2017/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN
CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 approvato 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 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Xolremdi in ciascuno Stato membro il MAH deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma con la rispettiva autorità competente nazionale.

Il programma educativo è destinato a ridurre il potenziale rischio di tossicità embrio-fetale associato a Xolremdi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ciascuno Stato membro in cui Xolremdi è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano Xolremdi abbiano accesso a/ricevano il seguente materiale educativo:

- Materiale educativo per il medico

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ciascuno Stato membro in cui Xolremdi è commercializzato, tutti i pazienti/caregiver che si prevede utilizzino Xolremdi ricevano il seguente materiale educativo:

- Scheda per il paziente

Materiale educativo per il medico:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- **Guida per gli operatori sanitari**
 - Xolremdi può causare danno embrio-fetale se somministrato a una donna in gravidanza.
 - Xolremdi è controindicato nelle donne in gravidanza.
 - Prima di iniziare il trattamento con Xolremdi, è necessario verificare lo stato di gravidanza delle pazienti in età fertile sessualmente attive.
 - Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono evitare la gravidanza facendo uso di un metodo contraccettivo efficace (per es., contraccezione a doppia barriera) durante il trattamento con Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose.
 - I pazienti maschi con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare il preservativo durante i rapporti sessuali mentre assumono Xolremdi e per almeno tre settimane dopo l'interruzione del trattamento.
 - Il trattamento con Xolremdi deve essere interrotto se una paziente pianifica, o ha iniziato, una gravidanza.
 - La confezione del medicinale include una scheda per il paziente; prima dell'inizio del trattamento, l'operatore sanitario deve informare ciascuna paziente in età fertile e ciascun paziente maschio con partner di sesso femminile in età fertile in merito allo scopo e all'importanza della scheda.
 - In caso di gravidanza saranno intraprese misure appropriate e la paziente riceverà una consulenza appropriata sulle possibili azioni da parte di uno specialista.

Materiale informativo per il paziente:

- Foglio illustrativo
- Scheda per il paziente
- **Scheda per il paziente:**
 - Avverte di non prendere Xolremdi in caso di gravidanza. Xolremdi rappresenta un possibile rischio per il nascituro.
 - Spiega alle donne in età fertile di utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci (per es., contraccezione a doppia barriera) durante il trattamento con Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose.
 - Spiega ai pazienti maschi di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante i rapporti sessuali con partner di sesso femminile in età fertile durante il trattamento con Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose.
 - Spiega di rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario specifico qualora si sospetti una gravidanza.
 - Spiega di leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni e guida.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di mavorixafor nel trattamento della sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi) per aumentare il numero di neutrofili e linfociti maturi circolanti in pazienti di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a condurre e presentare i risultati di uno studio non interventistico basato su un registro di pazienti che raccoglie endpoint sia di sicurezza che di efficacia.	Annualmente (nell'ambito della rivalutazione annuale)
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di mavorixafor in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi), per aumentare il numero di neutrofili e linfociti maturi circolanti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a presentare aggiornamenti annuali relativi a eventuali nuove informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia di mavorixafor.	Annualmente (nell'ambito della rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolremdi 100 mg capsule rigide
mavorixafor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di mavorixafor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

60 capsule rigide
90 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto, usare entro 45 giorni.
Data dell'apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Vienna, Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2017/001 60 capsule rigide
EU/1/26/2017/002 90 capsule rigide
EU/1/26/2017/003 120 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Xolremdi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xolremdi 100 mg capsule rigide
mavorixafor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di mavorixafor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

60 capsule rigide
90 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto, usare entro 45 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2017/001 60 capsule rigide
EU/1/26/2017/002 90 capsule rigide
EU/1/26/2017/003 120 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCHEDA PER IL PAZIENTE

Scheda per il paziente per Xolremdi (mavorixafor)

GRAVIDANZA E CONTRACCEZIONE

Questa scheda contiene informazioni importanti su Xolremdi.

- Non prenda Xolremdi se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, perché potrebbe essere dannoso per il nascituro.
- Se è in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace (per es., contraccezione a doppia barriera) mentre assume Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose.
- Se è un paziente di sesso maschile e la sua partner è in età fertile deve utilizzare il preservativo mentre assume Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose.
- Se lei o il/la suo/a partner sospetta una gravidanza, si rivolga immediatamente al medico.

Inoltre legga attentamente il foglio illustrativo, perché contiene informazioni importanti.

In caso di qualsiasi domanda su Xolremdi, chiedi al suo medico.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xolremdi 100 mg capsule rigide mavorixafor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. 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.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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 o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- All'interno della confezione troverà una scheda per il paziente che deve leggere attentamente.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xolremdi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xolremdi
3. Come prendere Xolremdi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xolremdi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xolremdi e a cosa serve

Xolremdi contiene il principio attivo mavorixafor. Mavorixafor appartiene a un gruppo di medicinali noti come altri immunostimolanti.

Xolremdi è utilizzato per il trattamento della sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

L'ipogammaglobulinemia è una condizione caratterizzata da bassi livelli di anticorpi. La mielocatessi è una condizione in cui l'organismo non è in grado di rilasciare le cellule del sangue mature prodotte dal midollo osseo.

La sindrome WHIM è una malattia ereditaria causata da mutazioni (alterazioni) dei geni di un individuo, che compromettono il sistema immunitario, rendendo più difficile per l'organismo combattere le infezioni. Xolremdi è utilizzato in pazienti con sindrome WHIM causata da una mutazione del gene *CXCR4*.

Il principio attivo di Xolremdi, mavorixafor, agisce aumentando il passaggio delle cellule immunitarie dal midollo osseo al sangue. L'aumento del numero di cellule immunitarie nel sangue riduce il rischio di infezioni nei pazienti con sindrome WHIM.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xolremdi

Non prenda Xolremdi

- se è allergico/a a mavorixafor o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in corso una gravidanza;

- se sta assumendo medicinali che vengono metabolizzati nell'organismo da un enzima epatico (proteina) noto come CYP2D6, ad esempio medicinali per:
 - o alleviare la tosse (come codeina, destrometorfano);
 - o trattare il dolore (come codeina, tramadolo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xolremdi se:

- è in corso una gravidanza, sospetta o sta pianificando una gravidanza;
- se presenta fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc (un'alterazione dell'attività elettrica del cuore che ne compromette il ritmo), quali:
 - o ipokaliemia (bassi livelli di potassio nel sangue);
 - o insufficienza cardiaca congestizia (quando il cuore non pompa il sangue in modo adeguato);
 - o sindrome del QT lungo (un disturbo del ritmo cardiaco che provoca battiti rapidi e irregolari), oppure se assume medicinali che possono causare il prolungamento dell'intervallo QTc o aumentare i livelli di Xolremdi nel sangue (vedere "Altri medicinali e Xolremdi").

Ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati gravi che compromettono l'attività elettrica del cuore, come torsioni di punta (alterazioni dell'attività elettrica del cuore con disturbi del ritmo potenzialmente letali), aritmie gravi (battito cardiaco anomalo o irregolare) e morte improvvisa. In tal caso, il medico correggerà qualsiasi fattore di rischio modificabile per il prolungamento del QTc e controllerà l'attività elettrica del cuore prima e durante il trattamento con Xolremdi; potrà inoltre decidere di prescrivere una dose più bassa o consigliarle di non assumere Xolremdi.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 12 anni, poiché non è stato studiato in questi pazienti.

Non somministrare questo medicinale a bambini di età compresa tra 2 e 11 anni, poiché non è noto se sia sicuro. Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 2 anni, in quanto può causare difetti dello sviluppo.

Altri medicinali e Xolremdi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali e integratori **non devono essere assunti insieme a Xolremdi**, poiché possono ridurre l'efficacia diminuendo la quantità di Xolremdi nel sangue. Informi il medico o il farmacista prima di prendere Xolremdi, se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali per:

- il trattamento dell'ansia e della depressione (**erba di San Giovanni**);
- il trattamento dei tumori (come **apalutamina, enzalutamide, mitotano**);
- il trattamento delle crisi epilettiche e di altre malattie (come **carbamazepina, fenitoina, fenobarbital**);
- il trattamento delle infezioni (**rifampicina**, solo quando usata per ≥ 5 giorni).

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati se assunti con Xolremdi, poiché aumentano la quantità di Xolremdi nel sangue:

- medicinali usati per il trattamento delle infezioni micotiche (come **fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo**);
- antibiotici usati per il trattamento delle infezioni batteriche (come **claritromicina, eritromicina**);
- medicinali usati per il trattamento della depressione (come **nefazodone**);
- medicinali usati per il trattamento dei disturbi cardiaci (come **amiodarone, diltiazem, verapamil**).

Xolremdi può aumentare gli effetti indesiderati dei seguenti medicinali, poiché aumenta la quantità di tali medicinali nel sangue:

- medicinali usati per il trattamento delle allergie (come **fexofenadina**);
- medicinali usati per il trattamento dei disturbi del sangue (come **dabigatran etexilato, edoxaban**);
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni virali (come **telaprevir**);
- medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV e dell'AIDS (come **atazanavir**);
- medicinali usati per il trattamento dei tumori (come **ribociclib, ceritinib, everolimus**);
- antibiotici usati per il trattamento delle infezioni batteriche (come **telitromicina**);
- medicinali usati per il trattamento dell'ansia e dei disturbi del sonno (come **midazolam, alprazolam**);
- medicinali usati per il trattamento dei disturbi cardiaci (come **digossina**).

Xolremdi può ridurre l'efficacia dei seguenti medicinali, poiché diminuisce la loro quantità nel sangue:

- **metformina**, un medicinale usato per il trattamento del diabete.

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di gravi effetti indesiderati che influenzano l'attività elettrica del cuore se assunti insieme a Xolremdi:

- medicinali usati per trattare il battito cardiaco irregolare (come **amiodarone, disopiramide, procainamide**).
- altri medicinali che influenzano l'attività elettrica del cuore (come **cloroquina, alofantrina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina, bepridil, pimozide e ondansetron endovenoso**).

Se assume uno qualsiasi dei suddetti medicinali, informi il medico o il farmacista prima di prendere Xolremdi.

Xolremdi con cibo e bevande

Eviti di consumare alimenti o bevande contenenti pompelmo, poiché il pompelmo può aumentare il rischio di effetti indesiderati di Xolremdi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non prenda questo medicinale se è in gravidanza, poiché si ritiene che possa essere dannoso per il nascituro. Prima di iniziare il trattamento, deve sottoporsi a un test di gravidanza con esito negativo.

Non sono disponibili, o lo sono in misura limitata, dati sull'uso di questo medicinale in gravidanza. In base al suo meccanismo d'azione, questo medicinale potrebbe danneggiare il nascituro.

Contracezione nella donna e nell'uomo

All'interno della confezione di Xolremdi troverà una scheda per il paziente che deve leggere attentamente.

Se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace (ad es. contraccezione a doppia barriera, come preservativo e diaframma) durante il trattamento con Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose. Il medico può consigliarle i metodi contraccettivi adeguati. Informi immediatamente il medico se rimane incinta durante il trattamento.

Se è un uomo, deve fare uso del preservativo durante i rapporti sessuali con una donna in età fertile nel corso del trattamento con Xolremdi e per tre settimane dopo l'ultima dose. Deve informare il medico se la sua partner rimane incinta.

Allattamento

Xolremdi non è stato studiato nelle donne che allattano. Non è noto se Xolremdi passi nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il lattante.

Se allatta o pianifica di allattare al seno, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il medico le illustrerà i possibili rischi associati al trattamento con Xolremdi mentre allatta al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi agli effetti di Xolremdi sulla fertilità maschile o femminile. Sulla base degli studi sugli animali, Xolremdi può ridurre la fertilità negli uomini. Ne parli con il medico prima di iniziare il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Xolremdi potrebbe influire sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Se manifesta capogiri o mancamento, non guidi né utilizzi macchinari fino a quando non si sente meglio.

Xolremdi contiene sodio

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

3. Come prendere Xolremdi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Xolremdi è:

- Per pazienti di peso **superiore a 50 kg**: 400 mg (quattro capsule da 100 mg) da assumere per bocca almeno 30 minuti prima di colazione a stomaco vuoto dopo il digiuno notturno.
- Per pazienti di peso **pari o inferiore a 50 kg**: 300 mg (tre capsule da 100 mg) da assumere per bocca almeno 30 minuti prima di colazione a stomaco vuoto dopo il digiuno notturno.

Il medico può consigliarle di assumere una dose più bassa, se assume altri medicinali che, se presi insieme a Xolremdi, possono causare effetti indesiderati gravi.

Le capsule di Xolremdi devono essere deglutite intere e non devono essere aperte, rotte o masticate.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Xolremdi è indicato per l'uso in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

Non somministrare questo medicinale a bambini di età compresa tra 2 e 11 anni, poiché non è noto se sia sicuro.

Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 2 anni, in quanto può causare difetti dello sviluppo.

Se prende più Xolremdi di quanto deve

Se accidentalmente prende più Xolremdi di quanto deve, interrompa l'assunzione di questo medicinale e informi immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Xolremdi

Se dimentica di prendere questo medicinale al mattino, salti la dose di quel giorno e prenda la dose successiva il mattino seguente come previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Xolremdi

Il medico stabilirà per quanto tempo deve assumere Xolremdi e quando il trattamento può essere interrotto. Non interrompa l'assunzione di questo medicinale fino a quando il medico non le consiglia di farlo.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Nausea
- Dolore alla pancia (addominale)
- Indigestione (dispepsia)
- Diarrea
- Vomito
- Mal di testa
- Eruzione cutanea, che può manifestarsi con piccole macchie piatte e di colore alterato (eruzione cutanea maculare), prurito (eruzione cutanea pruriginosa) e piccole lesioni in rilievo (eruzione cutanea papulare)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Capogiro
- Mancamento (sincope)
- Sangue dal naso (epistassi)
- Cute secca
- Chiazze rosse e squamose sulla pelle, accompagnate da prurito e fastidio (dermatite psoriasiforme).

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 45 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xolremdi

- Il principio attivo è mavorixafor. Ogni capsula rigida contiene 100 mg di mavorixafor.
- Gli altri componenti sono:
Contenuto della capsula: silice colloidale anidra (E551), croscarmellosa sodica (E468), calcio idrogenofosfato diidrato (E3431 (ii)), cellulosa microcristallina (E460(i)), sodio laurilsolfato e sodio stearilfumarato. Vedere paragrafo 2 “Xolremdi contiene sodio”.
Involucro della capsula: indigotina (E132), gelatina (E441) e diossido di titanio (E171).
Inchiostro da stampa: soluzione di ammoniaca concentrata (E527), ossido di ferro nero (E172), alcol isopropilico, alcol n-butilico, glicole propilenico (E1520) e gommalacca in etanolo (E904).

Descrizione dell’aspetto di Xolremdi e contenuto della confezione

Xolremdi 100 mg è fornito sotto forma di capsula rigida (capsula) con corpo di colore bianco opaco e testa di colore azzurro chiaro. Sul corpo bianco della capsula è impressa la dicitura “100 mg” in inchiostro nero, mentre sulla testa azzurro chiaro è impressa la dicitura “MX4” in inchiostro nero.

Xolremdi è confezionato in un flacone rotondo bianco in polietilene ad alta densità con tappo a vite a prova di bambino con essiccante integrato ed etichetta. Il flacone contiene 60, 90 o 120 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Vienna
Austria

Produttore

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un’autorizzazione in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).