

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xolremdi 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' mavorixafor.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Kapsuli ibsin tal-ġelatina opaki ta' daqs 1 (tul ta' madwar 19.4 mm) b'korp abjad u għatu blu ċar. Il-korp tal-kapsula bajda huwa stampat b'"100 mg" b'linka sewda, u l-għatu tal-kapsula blu ċar huwa stampat b'"MX4" b'linka sewda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xolremdi huwa indikat f'pazjenti ta' 12-il sena jew aktar għat-trattament tas-sindromu WHIM (warts [verruki], hypogammaglobulinemia [ipogammaglobulinemija], infections [infezzjonijiet] u myelokathexis [mijelokatesi]) biex jizdied l-għadd ta' newtrofili u limfoċiti maturi fiċ-ċirkolazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament għandu jinbeda biss minn tobbja speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjozi jew fil-ġestjoni ta' defiċjenzi immuni.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija:

- Piż ta' aktar minn 50 kg: 400 mg (erba' kapsuli ta' 100 mg) oralment darba kuljum fuq stonku vojta wara sawma ta' matul il-lejl, u mill-inqas 30 minuta qabel l-ikel.
- Piż ta' 50 kg jew inqas: 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg) oralment darba kuljum fuq stonku vojta wara sawma ta' matul il-lejl, u mill-inqas 30 minuta qabel l-ikel.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, id-doża li jmiss għandha tittiehed kif skedat. Il-pazjent m'għandux jieħu doża doppja biex ipatti għal doża li jkun nesa jieħu.

Modifiki fid-doża

Użu konkomitanti ta' Xolremdi ma' inibituri qawwi jew moderati ta' CYP3A4

Meta jintuża flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża ta' kuljum għandha titnaqqas għal 200 mg.

Meta jintuża flimkien ma' inibitur moderat ta' CYP3A4, ir-reazzjonijiet avversi ta' Xolremdi li jistgħu jkunu assoċjati ma' zieda fl-esponiment għal mavorixafor għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss (ara sezzjoni 4.5), u d-doża ta' kuljum ta' Xolremdi għandha titnaqqas b'doži ta' 100 mg, kif klinikament meħtieġ, iżda mhux għal doża inqas minn 200 mg.

Użu konkomitanti ta' Xolremdi ma' inibituri ta' P-gp

Meta jintuża flimkien ma' inibitur ta' P-gp, ir-reazzjonijiet avversi ta' Xolremdi li jistgħu jkunu assoċjati ma' zieda fl-esponiment għal mavorixafor għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss (ara sezzjoni 4.5), u d-doża ta' kuljum ta' Xolremdi għandha titnaqqas b'doži ta' 100 mg, kif klinikament meħtieġ, iżda mhux għal doża inqas minn 200 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Riskju ta' titwil tal-QTc

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal titwil tal-QTc u/jew meta jintuża flimkien ma' prodott mediċinali b'potenzjal magħruf li jtaqwal l-intervall tal-QTc, huma meħtieġa l-valutazzjoni u l-monitoraġġ tal-QTc (ara sezzjoni 4.4). Jekk ikun meħtieġ it-tnaqqis fid-doża, id-doża ta' kuljum għandha titnaqqas b'doži ta' 100 mg, iżda mhux għal doża inqas minn 200 mg. Jista' jkun meħtieġ li Xolremdi jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Hemm data limitata dwar pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.

Indeboliment renali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xolremdi ma' ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħhija tal-kreatinina minn 15 sa inqas minn 30 mL/min) jew mard renali tal-aħħar stadju (tneħhija tal-kreatinina inqas minn 15 mL/min). Mhuwiex rakkomandat li Xolremdi jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali sever jew mard renali tal-aħħar stadju. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti bi tneħhija tal-kreatinina ≥ 30 mL/min, inkluż f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat.

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xolremdi ma' ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever (punteġġ ChildPugh ≥ 7). Xolremdi mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xolremdi fit-tfal minn sentejn sa 11-il sena għadhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Xolremdi m'għandux jintuża fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn minħabba li l-esponiment għal mavorixafor jista' jikkawża difetti fl-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xolremdi huwa għall-użu orali.

Il-kapsula għandha tittiehed fuq stonku vojta wara sawma ta' matul il-lejl, u mill-inqas 30 minuta qabel l-ikel. Ara sezzjoni 5.2.

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jinfethu, jinkisru jew jintmagħdu biex tiġi żgurata l-effikaċja u l-istabbiltà tal-prodott.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1

Użu ma' prodotti mediċinali li jiddependu ħafna fuq CYP2D6 għat-tneħħija (eż. dextromethorphan, codeine, tramadol) (ara sezzjoni 4.5).

Waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.3).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, mavorixafor jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjonijiet 4.3, 4.6 u 5.3).

L-istatus tat-tqala ta' pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal u li qed jieħdu sehem f'attivitajiet ta' potenzjal riproduttiv għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda Xolremdi. Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal billi jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (eż. kontraċezzjoni b'barriera doppja) waqt it-ttrattament b'Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Pazjenti rġiel b'imsieħba li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kondoms waqt l-att sesswali waqt li jkunu qed jieħdu Xolremdi u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li jwaqqfu t-ttrattament.

Jekk ikun seħħ esponiment għal mavorixafor waqt it-tqala, il-pazjenta mara għandha tikkuntattja lit-tabib tagħha minnufih u t-ttrattament b'mavorixafor għandu jitwaqqaf.

Sabiex il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professionals) u l-pazjenti jkunu jistgħu jimminimizzaw ir-riskju potenzjali ta' tossiċità fuq l-embrijun/fetu, se titqassam gwida għall-HCP lill-HCPs li għandhom esperjenza fit-ttrattament tas-sindromu WHIM u se tiġi pprovduta kard għall-pazjent fil-pakkett tal-prodott.

Titwil tal-QTc

Mavorixafor jikkawża titwil tal-QTc dipendenti fuq il-koncentrazzjoni (ara sezzjoni 5.1). L-użu konkomitanti ta' Xolremdi ma' prodotti oħra li jtawlu l-intervall tal-QTc jista' jirriżulta f'żieda akbar fl-intervall tal-QTc u reazzjonijiet avversi assoċjati mat-titwil tal-intervall tal-QTc, inkluż Torsade de Pointes, aritmiji serji oħra u mewt f'daqqa.

Kwalunkwe fattur ta' riskju modifikabbli għat-titwil tal-QTc għandu jiġi kkoreġut, u l-QTc għandu jiġi vvalutat fil-linja bażi u mmonitorjat waqt it-ttrattament kif indikat klinikament f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għat-titwil tal-QTc (eż. insuffiċjenza kardijaka kongestiva, Sindromu tal-QT Twil, ipokalemija) jew li jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jżidu l-esponiment għal mavorixafor u/jew sustanzi attivi b'potenzjal magħruf li jtawlu l-intervall tal-QTc. Jista' jkun meħtieġ li titnaqqas id-doża ta' Xolremdi (ara sezzjoni 4.2) jew li jitwaqqaf.

Pazjenti mingħajr varjanti kkonfermati tal-gene CXCR4

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Xolremdi ma' ġewx determinati f'pazjenti bis-sindromu WHIM li m'għandhomx varjanti patoġeniċi ta' CXCR4.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebes, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjoni bejn mediċini għal Xolremdi ma' prodotti mediċinali potenzjali li jintużaw fl-istess hin hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 1, it-Tabella 2 u t-Tabella 3.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Tabella 1: Effetti ta' Xolremdi fuq prodotti mediċinali oħra (eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal)

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90%) għal AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Xolremdi
<i>Sottostrati ta' CYP2D6</i>		
eż. dextromethorphan, codeine, tramadol	<i>Dextromethorphan</i> ^b ↑ C _{max} b'6.5 darbiet (5.1 sa 8.3) ↑ AUC b'9 darbiet (6.5 sa 12.3).	Mavorixafor huwa inibitur ta' CYP2D6. L-użu konkomitanti ta' Xolremdi ma' prodotti mediċinali li jiddependu ħafna fuq CYP2D6 għat-tneħħija huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Wara li jitwaqqaf mavorixafor, l-effett inibitorju fuq CYP2D6 jista' jipersisti; għandu jiġi kkunsidrat perjodu tat-tneħħija ta' madwar 30 jum (li jikkorrispondi għal 9 half-lives) qabel ma jinbeda t-trattament bi prodotti mediċinali li jiddependu ħafna fuq CYP2D6 għat-tneħħija.
<i>Sottostrati ta' CYP3A4</i>		
eż. midazolam, alprazolam, everolimus, telithromycin, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} b'1.1 darbiet (1.0 sa 1.3) ↑ AUC b'1.7 darbiet (1.4 sa 2.1).	Mavorixafor huwa inibitur ta' CYP3A4. Meta jintuża flimkien ma' sottostrati ta' CYP3A4, fejn bidliet minimi fil-koncentrazzjoni tas-sottostrat jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji, ir-reazzjonijiet avversi relatati mas-sottostrat ta' CYP3A4 għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss.
<i>Sottostrati ta' P-gp</i>		
digoxin	<i>Digoxin</i> ^c ↑ C _{max} b'1.5 darbiet (1.3 sa 1.8) ↑ AUC b'1.6 darbiet (1.4 sa 1.9).	Meta Xolremdi jintuża flimkien ma' digoxin, il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jitkejlu qabel ma jinbeda l-użu konkomitanti ta' Xolremdi, u l-monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandu jitkompla kif rakkomandat fl-SmPC ta' digoxin.
<i>Sottostrati oħra ta' P-gp</i> eż. dabigatran etexilate, edoxaban, fexofenadine	Interazzjoni mhux studjata.	Meta Xolremdi jintuża flimkien ma' sottostrati oħra ta' P-gp fejn bidliet minimi fil-koncentrazzjoni tas-sottostrat jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji, ir-reazzjonijiet avversi relatati mas-sottostrat ta' P-gp għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss.

Sottostrati ta' OCT2/MATE1		
metformin	<i>Metformin</i> ^d ↓ C _{max} b'35% (17 sa 49%) ↓ AUC b'35% (20 sa 47%)	Immonitorja għall-kontroll glicemiku u agġusta d-doża ta' metformin kif meħtieġ. Mavorixafor jista' jnaqqas is-C _{max} u l-AUC medji ta' metformin, u dan jista' jnaqqas l-effikaċja ta' metformin. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhux magħruf.

^a L-istudji kollha ta' interazzjoni mwettqa f'individwi f'saħħithom.

^b Użu konkomitanti ma' Xolremdi 400 mg

^c Użu konkomitanti ta' doża orali waħda ta' taħlita ta' trasportaturi li fiha 0.25 mg ta' digoxin ma' Xolremdi b'dożaġġ biex jintlaħaq l-istat fiss (400 mg/kuljum).

^d Użu konkomitanti ta' doża orali waħda ta' taħlita ta' trasportaturi li fiha 10 mg ta' metformin ma' Xolremdi b'dożaġġ biex jintlaħaq l-istat fiss (400 mg/kuljum).

Tabella 2: Effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq Xolremdi (eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal)

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90%) għal AUC, C_{max}, C_{min}^a	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Xolremdi
Indutturi ta' CYP3A4		
eż. apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin, rifampicin, phenobarbital, St. John's wort	Interazzjoni mhux studjata. <i>Mistenni:</i> ↓ Mavorixafor C _{max} ↓ Mavorixafor AUC	Mavorixafor huwa sottostrat ta' CYP3A4. L-użu konkomitanti ma' induttur qawwi ta' CYP3A4 huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni ta' mavorixafor, li jista' jnaqqas l-effett terapewtiku ta' Xolremdi. L-użu konkomitanti mhux rakkomandat.
Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4		
eż. itraconazole, amiodarone, diltiazem, fluconazole, ketoconazole, clarithromycin, erythromycin, nefazodone.	<i>Itraconazole</i> ^b ↑ Esponiment għal Mavorixafor b'madwar darbtejn <i>Mistenni:</i> ↑ Mavorixafor C _{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor huwa sottostrat ta' CYP3A4. L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 huwa mistenni li jżid l-esponiment ta' mavorixafor u jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi. Meta jintuza flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża ta' kuljum għandha titnaqqas għal 200 mg (ara sezzjoni 4.2). Meta jintuza ma' inibitur moderat ta' CYP3A4, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss u d-doża ta' kuljum għandha titnaqqas b'doži ta' 100 mg, <i>kif klinikament meħtieġ</i> , iżda mhux għal doża inqas minn 200 mg (ara sezzjoni 4.2).
Inibituri ta' P-gp		
itraconazole (200 mg), verapamil	<i>Itraconazole</i> ^b ↑ Esponiment għal Mavorixafor b'madwar darbtejn <i>Mistenni:</i> ↑ Mavorixafor C _{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor huwa sottostrat ta' P-gp. Meta Xolremdi jintuza flimkien ma' inibituri ta' P-gp, ir-reazzjonijiet avversi ta' Xolremdi li jistgħu jkunu assoċjati ma' żieda fl-esponiment għal mavorixafor għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss, u d-doża ta' kuljum ta' Xolremdi għandha titnaqqas b'doži ta' 100 mg, <i>kif klinikament meħtieġ</i> , iżda mhux għal doża inqas minn 200 mg (ara sezzjoni 4.2).

^a L-istudji kollha ta' interazzjoni mwettqa f'individwi f'saħħithom.

^b Użu konkomitanti ta' Xolremdi 200 mg ma' 200 mg itraconazole.

Tabella 3: Interazzjoni ta' prodotti mediċinali antiarritmiċi u prodotti mediċinali oħra li jistgħu jkawlu l-intervall QT

Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. Proporzjon medju (intervall ta' kunfidenza ta' 90%) għal AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Xolremdi
<p>Prodotti mediċinali antiarritmiċi (inklużi, iżda mhux limitati għal, amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol)</p> <p>Prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jkawlu l-intervall QT (inklużi, iżda mhux limitati għal, chloroquine, halofantrine, clarithromycin, ciprofloxacina, levofloxacina, azithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacina, bepridil, pimozide u ondansetron ġol-vini)</p>	<p>Interazzjoni mhux studjata.</p> <p>Mistenni li jkawwal l-intervall QTc</p>	<p>Xolremdi jikkawża titwil tal-QTc dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. L-użu konkomitanti ta' Xolremdi ma' prodotti oħra li huma assoċjati ma' titwil tal-QTc jista' jwassal għal zieda fl-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).</p> <p>Meta jintuża flimkien ma' prodott mediċinali b'potenzjal magħruf li jkawwal l-intervall tal-QTc, huma meħtieġa l-valutazzjoni u l-monitoraġġ tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Jekk ikun meħtieġ it-tnaqqis fid-doża, id-doża ta' kuljum għandha titnaqqas b'doži ta' 100 mg, iżda mhux għal doża inqas minn 200 mg. Jista' jkun meħtieġ li Xolremdi jitwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).</p>

Ikel

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jieklu jew jixorbu prodotti bil-grapefruit, minhabba li l-grapefruit huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 u jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi minn Xolremdi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-istatus tat-tqala ta' pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal u li qed jieħdu sehem f'attivitajiet ta' potenzjal riproduttiv għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbada Xolremdi. Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal billi jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (eż., kontraċezzjoni b'barriera doppja) waqt it-ttrattament b'Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti rġiel b'imsieħba li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw condoms waqt l-att sesswali waqt li jkun qad jieħdu Xolremdi u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li jwaqqfu t-ttrattament.

Tqala

M'hemmx data jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' mavorixafor f'nisa tqal.

Skont il-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, mavorixafor jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata f'nisa tqal (ara sezzjoni 5.3).

Xolremdi m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk ikun seħh esponiment għal mavorixafor waqt it-tqala, il-pazjenta mara għandha tikkuntattja lit-tabib tagħha minnufih u t-treatment b'mavorixafor għandu jitwaqqaf.

Treddigh

Mavorixafor ma ġiex studjat f'nisa li qegħdin iredgħu. Mhux magħruf jekk mavorixafor/metaboliti jġiux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem u tal-annimali.

Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh waqt it-treatment u għal 3 ġimgħat wara l-aħhar doża jew twaqqafx it-treatment b'Xolremdi, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-treatment b'Xolremdi għall-mara.

Fertilità

Mhux magħruf l-effett ta' mavorixafor fuq il-fertilità tal-bniedem. L-effett ta' mavorixafor fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa ma ġiex studjat fi studji magħżula dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni. Fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti għal żmien kroniku, ġew osservati bidliet fit-testikoli fi studju wiehed li fih inbeda t-treatment fi klieb żgħar qabel il-pubertà. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għal pazjenti rġiel mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xolremdi jista' jkollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew biex ma jhaddmux magni jekk ikunu qed jesperjenzaw reazzjonijiet avversi tas-sistema nervuża.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-data tas-sigurtà deskritta hawn taħt tirrifletti l-esponiment fi 38 pazjent bis-sindromu WHIM ittrattati b'mavorixafor, b'tul ta' treatment li jvarja minn inqas minn 6 xhur (7 pazjenti) sa 4 snin (7 pazjenti), b'tul medjan ta' esponiment ta' sentejn. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati, ta' kwalunkwe grad irrappurtat, kienu effetti gastrointestinali [dardir (21.1%), dijarea (18.4%), rimettar (13.2%), dispepsja (10.5%), uġiġħ addominali (10.5%)], raxx (13.2%) u uġiġħ ta' ras (10.5%).

Effetti gastrointestinali jistgħu jseħħu wara li jinbeda Xolremdi; dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment jgħaddu fl-ewwel 3 xhur anke jekk Xolremdi jitkompli.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fi provi kliniċi b'mavorixafor huma elenkati hawn taħt fit-Tabella 4. Dawn kienu jinkludu żewġ provi kliniċi li fihom 38 pazjent bis-sindromu WHIM ġew ittrattati b'mavorixafor.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati fit-Tabella 4 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza tal-MedDRA. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni
	Sinkope	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Komuni hafna
	Dijarea	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni hafna
	Ugħigh addominali	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx*	Komuni hafna
	Ġilda xotta	Komuni
	Dermatite psorjasiforme	Komuni

*il-grupp li ġej fih it-termini preferuti tal-MedDRA li ġejjin:

Raxx: raxx makulari, raxx pruritu, raxx papulari

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju piviali ta' Fażi 3 X4P-001-103, 7 minn 14-il pazjent ittrattati b'mavorixafor kellhom bejn 12 u < 18-il sena. L-ebda pazjent fl-istudju X4P-001-MKKA tal-Fażi 2 ma kellu inqas minn 18-il sena.

Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti minn 12 sa < 18-il sena kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni ġenerali, inklużi adulti u pazjenti adolexxenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku jew intervent terapewtiku biex itejjeb l-eliminazzjoni ta' mavorixafor. Fil-każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li jitwaqqaf it-trattament, u li jinbeda trattament ta' appoġġ sintomatiku kif indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Immunostimulanti oħra, Kodiċi ATC: L03AX24

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mavorixafor huwa antagonist tar-Riċettur ta' Chemokine CXC 4 (CXCR4) li jimblokka l-irbit tal-ligand CXCR4, fattur 1 α derivat mill-istroma (SDF-1 α)/Ligand tal-Chemokine CXC 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 għandu rwol fil-moviment fid-demmu u t-twassil fid-destinazzjoni tal-lewkoċiti lejn u mill-kompartiment tal-mudullun. Mutazzjonijiet ta' zieda fil-funzjoni fil-gene tar-riċettur CXCR4 li jseħħu f'pazjenti bis-sindromu WHIM iwasslu għal zieda fir-rispons għal CXCL12 u ż-żamma tal-lewkoċiti fil-mudullun. Mavorixafor jinibixxi r-rispons għal CXCL12 kemm fil-varjanti tas-CXCR4 tat-tip selvaġġ kif ukoll f'dawk b'mutazzjoni assoċjati mas-sindromu WHIM. It-trattament b'mavorixafor jirriżulta f'mobilizzazzjoni miżjuda ta' newtrofili u limfoċiti u monoċiti mill-mudullun fiċ-ċirkolazzjoni periferali.

Effetti farmakodinamici

L-ghadd assolut tan-newtrofili (ANC, absolute neutrophil count) u l-ghadd assolut tal-limfoċiti (ALC, absolute lymphocyte count) laħqu l-ogħla livell 4 sigħat wara d-dożaġġ ta' Xolremdi u reġġhu lura lejn il-linja bażi fi żmien 24 siegħa wara d-dożaġġ. B'doži ta' mavorixafor ta' 50 mg (0.125 darba d-doża massima rakkomandata) sa 400 mg darba kuljum, esponiment oghla għal mavorixafor fl-istat fiss kien assoċjat ma' hin medju itwal (sigħat) 'il fuq mil-limitu tal-ANC (TAT_{ANC}) ta' 500 ċellula/ μ L u hin medju itwal (sigħat) 'il fuq mil-limitu tal-ALC (TAT_{ALC}) ta' 1 000 ċellula/ μ L fuq perjodu ta' 24 siegħa.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Fi studju tal-QT, iż-żieda medja massima fl-intervall tal-QTc kienet ta' 15.6 ms (il-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90% = 19.8 ms) wara l-ghoti ta' Xolremdi 800 mg (darbtejn id-doża massima rakkomandata) f'voluntiera f'saħħithom. Ara sezzjoni 4.4.

Effikaċja klinika u sigurtà

Xolremdi ġie vvalutat f'żewġ studji kliniċi. L-Istudju X4P-001-103 (minn hawn 'il quddiem, l-istudju 1) kien studju kliniku pivotali tal-Fażi 3, randomizzat, double-blind u kkontrollat bi placebo, f'pazjenti adulti u adolexxenti (ta' 12-il sena u aktar) bis-sindromu WHIM. L-Istudju X4P-001-MKKA (minn hawn 'il quddiem, l-istudju 2) kien studju ta' appoġġ open-label tal-Fażi 2 f'pazjenti adulti bis-sindromu WHIM.

Studju tal-Fażi 3 (pivotali)

L-effikaċja ta' Xolremdi f'pazjenti adulti u adolexxenti ta' minn 12 sa < 18-il sena bis-sindromu WHIM ġiet evalwata fil-perjodu ta' 52 ġimgħa, randomizzat, double-blind u kkontrollat bil-placebo tal-istudju 1. Il-pazjenti kollha rreġistrati kellhom varjant ikkonfermat bil-ġenotip ta' CXCR4 konsistenti mas-sindromu WHIM, u ANC ikkonfermat ta' ≤ 400 ċellula/ μ L. Mavorixafor 400 mg ingħata oralment darba kuljum lil adulti u adolexxenti li jiżnu > 50 kg u 200 mg darba kuljum lil adolexxenti li jiżnu ≤ 50 kg. Il-pazjenti thallew ikomplu (iżda mhux jibdeu) it-terapija bl-immunoglobulina bl-istess doża. L-użu ta' antagonisti oħra ta' CXCR4 jew fattur li jstimula l-kolonji ta' granulociti (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) ma kienx permess.

31 pazjent ġew magħzula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew placebo (n = 17) jew mavorixafor (n = 14) darba kuljum għal 52 ġimgħa. Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi huma murija fit-Tabella 5.

Tabella 5: Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi f'pazjenti bis-sindromu WHIM (studju 1)

Demografija u karatteristiċi tal-marda	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Demografija		
Età (snin) medja (SD)	22.1 (12.20)	30.9 (21.25)
Grupp ta' età, n (%)	-	-
12 sa < 18-il sena	7 (50.0)	8 (47.1)
≥ 18 -il sena	7 (50.0)	9 (52.9)
Sess, n (%)	-	-
Raġel	5 (35.7)	8 (47.1)
Mara	9 (64.3)	9 (52.9)
Razza, n (%)	-	-
Bojod	13 (93)	16 (94)
Asjatiċi	0	1 (6)
Oħrajn	1 (7)	0

Demografija u karatteristiçi tal-marda	Xolremdi (N = 14)	Plaċebo (N = 17)
Karatteristiçi tal-marda		
Użu ta' Ig fil-linja bażi, n (%)	-	-
Iva	6 (42.9)	8 (47.1)
Medja tal-ġhadd assolut tan-newtrofili (ANC) fil-linja bażi (ċelluli/ μ L) medja (SD)	155 (93.8)	281 (232.7)
Medja tal-ġhadd assolut tal-limfoċiti (ALC) fil-linja bażi (ċelluli/ μ L) medja (SD)	501 (204.8)	563 (199.1)

Abbrevjazzjonijiet: SD = devjazzjoni standard (standard deviation); Ig = immunoglobulina.

Nota: Il-perċentwali huma kkalkulati abbażi tal-ġhadd ta' pazjenti f'kull karatteristika b'ħala denominatur.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien it-titjib fl-ANC kif imkejje mill-ħin medju (sigħat) 'il fuq mil-limitu tal-ANC (TAT_{ANC}) ta' 500 ċellula/ μ L li ġie vvalutat fuq perjodu ta' 24 siegħa 4 darbiet matul l-istudju (kull 3 xhur għal 12-il xahar). Matul il-perjodu ta' 52 ġimgha, TAT_{ANC} kien statistikament akbar b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati b'mavorixafor meta mqabbel mal-plaċebo. Ara Tabella 6 u Figura 1.

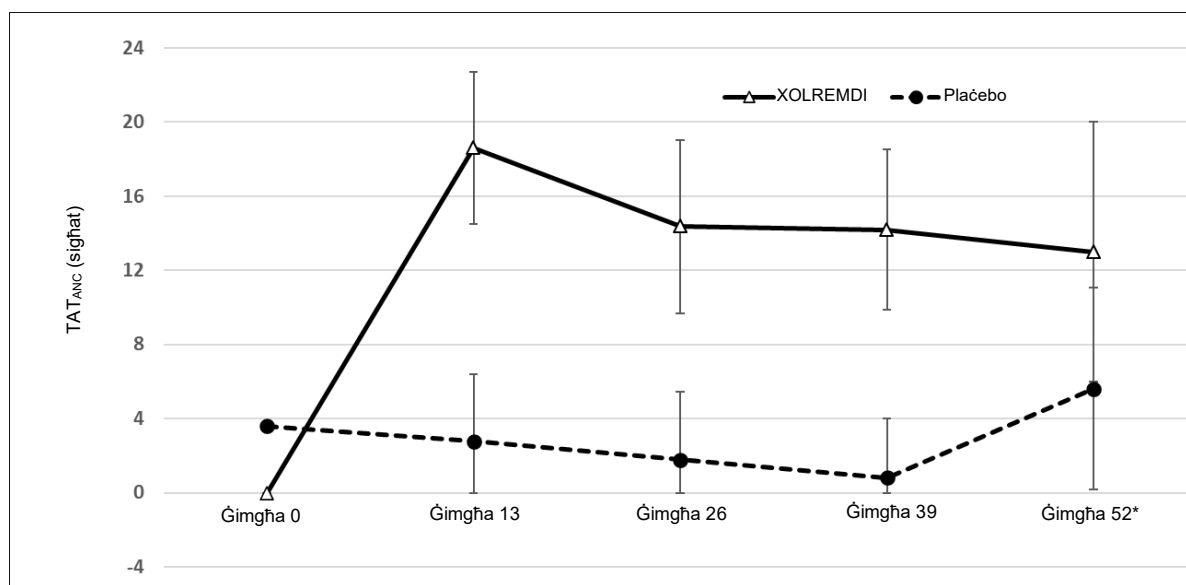
Tabella 6: Ħin medju (sigħat) 'il fuq mil-limitu tal-ANC (TAT_{ANC}) fl-istudju 1

		Xolremdi (n = 14)	Plaċebo (n = 17)
TAT_{ANC} (sigħat)			
Linja bażi	Medja (SD)	0.0 (0.0)	3.6 (5.7)
Riżultati ġenerali tal-MMRM	Medja ta' LS (SE)	15.0 (1.89)	2.8 (1.52)
	Medja ta' LS CI ta' 95%	(11.2, 18.9)	(0.0, 5.9)
	Differenza mill-plaċebo:		
	Differenza medja ta' LS (SE)	12.30 (2.5)	-
	Differenza medja ta' LS CI ta' 95%	(7.2, 17.4)	-
	Valur p ¹	< 0.0001	-

Abbrevjazzjonijiet: ANC = ġhadd assolut ta' newtrofili (absolute neutrophil count); CI = intervall ta' kunfidenza (confidence interval); LS = l-inqas kwadri (least squares); MMRM = kejl ripetut ta' mudell imħallat (mixed-model repeated measures); SD = devjazzjoni standard (standard deviation); SE = żball standard (standard error); TAT = ħin 'il fuq mil-limitu (time above threshold) ta' 500 ċellula/ μ L.

[1] Ir-riżultati huma bbażati fuq analiżi MMRM bil-ħin 'il fuq mil-limitu b'ħala varjabbli dipendenti; it-trattament, iż-żjarat (ġimghat 13, 26, 39 u 52), it-trattament \times żjarat, l-użu ta' Ig (strata ta' randomizzazzjoni) u l-ħin bażi 'il fuq mil-limitu b'ħala kovarjati; u l-pazjent b'ħala l-effett każwali ripetut.

Figura 1: TAT_{ANC} mal-hin (sigħat) (Medja ta' LS ± CI ta' 95%) skont il-Grupp ta' trattament (studju 1)



Xolremdi n: 13 13 11 9 10
 Placebo n: 16 16 17 17 17

Abbrevjazzjonijiet: ANC = għadd assolut ta' newtrofili; CI = intervall ta' kunfidenza; LS = l-inqas kwadri; TAT = ħin totali (sigħat) 'il fuq mil-limitu (500 ċellula/ μ L) f' 24 siegħa.

*Fil-gimgha 52, 3 minn 17-il pazjent li ngħataw il-placebo ngħataw mavorixafor qabel il-kejl tat-TAT tagħhom hekk kif daħlu fil-perjodu open-label tal-istudju; pazjent wiehed li ngħata mavorixafor ma ħax mavorixafor. Id-data kollha għiet inkluża fl-analiżi tal-ITT.

Il-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni tal-effikaċja kien it-titjib fl-ALC kif imkejje mill-ħin medju (sigħat) 'il fuq mil-limitu tal-ALC (TAT_{ALC}) ta' 1 000 ċellula/ μ L fuq perjodu ta' 24 siegħa. Matul il-perjodu ta' 52 ġimgha, TAT_{ALC} kien statistikament akbar b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati b'mavorixafor meta mqabbel mal-placebo. Ara t-Tabella 7.

Tabella 7: Ħin medju (sigħat) 'il fuq mil-limitu tal-ALC (TAT_{ALC}) fl-istudju 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ALC} (sigħat)				
Linja bażi	Medja (SD)	2.2 (5.07)	2.8 (5.86)	
Riżultati ġenerali tal-MMRM	Medja ta' LS (SE)	15.8 (1.39)	4.6 (1.15)	
	Medja ta' LS CI ta' 95%	(13.0, 18.7)	(2.2, 6.9)	
	Differenza mill-placebo:			
	Differenza medja ta' LS (SE)	11.3 (1.80)	-	
	Differenza medja ta' LS CI ta' 95%	(7.5, 15.0)	-	
	Valur p ¹	< 0.0001	-	

Abbrevjazzjonijiet: ALC = għadd assolut ta' limfoċiti; CI = intervall ta' kunfidenza; LS = l-inqas kwadri; MMRM = kejl ripetut ta' mudell imħallat; SD = devjazzjoni standard; SE = żball standard; TAT = ħin 'il fuq mil-limitu ta' 1 000 ċellula/ μ L.

¹Ir-riżultati huma bbażati fuq analiżi MMRM bil-ħin 'il fuq mil-limitu bħala varjabbli dipendenti; it-trattament, iż-żjarat (gimghat 13, 26, 39 u 52), it-trattament × żjara, l-użu ta' Ig (strata ta' randomizzazzjoni) u l-ħin bażi 'l fuq mil-limitu bħala kovarijati; u l-pazjent bħala l-effett każwali ripetut.

L-effikaċja ta' mavorixafor għiet invaluata aktar fuq il-puntegġ totali ta' infezzjoni u l-puntegġ totali ta' bidla fil-verruki. Matul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha, il-puntegġ totali ta' infezzjoni ppeżat skont is-severità kien numerikament aktar baxx f'pazjenti ttrattati b'mavorixafor [medja ta' LS (SE) 7.41 (2.805)] meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bil-placebo [medja ta' LS (SE) 12.27 (2.443)] b'differenza medja ta' -4.85 [CI ta' 95% (-12.57, 2.86)]. Bl-istess mod, ir-rata ta' infezzjoni annwalizzata kienet numerikament aktar baxxa f'pazjenti ttrattati b'mavorixafor [medja ta' LS

(SE) 1.7 (0.5)] meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bil-plaċebo [medja ta' LS (SE) 4.2 (0.7)] b'proporzjon ta' rata ta' 0.417 [CI ta' 95% CI (0.220, 0.789)]. Ma kien hemm l-ebda differenza fil-punteġġi totali ta' bidla fil-verruki bejn il-fergħat ta' trattament b'mavorixafor u bil-plaċebo matul il-perjodu ta' 52 ġimgħa.

Studju tal-Faži 2 (ta' appoġġ)

Fi studju open-label tal-Faži 2 (studju 2) fi 8 pazjenti adulti bis-sindromu WHIM, ġiet evalwata l-farmakodinamika ta' mavorixafor fuq medda ta' doża ta' 50 sa 400 mg mogħtija oralment darba kuljum. Doži ta' 300 sa 400 mg kisbu židiet sostnuti fl-ANC ta' ≥ 600 ċellula/ μ L u fl-ALC ta' $\geq 1\ 000$ ċellula/ μ L.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Xolremdi f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tas-sindromu WHIM (verruki, ipogammaglobulinemija, infezzjonijiet u mijelokatesi) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Informazzjoni oħra

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt "ċirkustanzi eċċezzjonali". Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' mavorixafor huma pprezentati bħala medja ġeometrika (CV%) f'adulti bis-sindromu WHIM sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor. Is- C_{max} ta' mavorixafor fl-istat fiss hija 3 304 (58.6%) ng/mL u l-AUC minn 0 sa 24 siegħa (AUC_{0-24h}) hija 13 970 (58.4%) ng \times h/mL wara 400 mg darba kuljum.

Assorbiment

Il-ħin medjan (medda) biex mavorixafor jilhaq il- C_{max} (t_{max}) huwa ta' 2.8 sigħat (1.9 sa 4 sigħat) bl-ogħla doża rakkomandata approvata.

L-effett tal-ikel

Ikla b'hafna xaħam: Il- C_{max} ta' mavorixafor naqset b'66% u l-AUC naqset b'55% wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' Xolremdi 400 mg ma' ikla b'hafna xaħam (1 000 kaloriġa, 50% xaħam) lil individwi f'saħħithom.

Ikla bi ftit xaħam: Il- C_{max} ta' mavorixafor naqset b'55% u l-AUC naqset b'51% wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' Xolremdi 400 mg ma' ikla bi ftit xaħam (500 kaloriġa, 25% xaħam) lil individwi f'saħħithom. Barra minn hekk, C_{max} ta' mavorixafor 14% oġħla u AUC 18% aktar baxxa ġew osservati wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' Xolremdi 400 mg ma' ikla bi ftit xaħam lil individwi f'saħħithom wara sawma ta' matul il-lejl meta mqabbla ma' sawm għal 4 sigħat addizzjonali wara d-doża ta' Xolremdi (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' mavorixafor huwa ta' 120 L/kg. Mavorixafor jintrabat > 93% mal-proteini tal-plażma umana *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

CYP3A4 u, sa ċertu punt, CYP2D6 huma primarjament responsabbli għall-metabolizmu ta' mavorixafor.

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali ta' mavorixafor kienet ta' 82 siegħa bi tneħħija apparenti ta' 62 L/siegħa wara l-ghoti ta' doża waħda ta' Xolremdi 400 mg f'individwi f'saħħithom. Mavorixafor juri tneħħija apparenti mhux lineari mill-inqas parzjali; madankollu, dan mhuwiex klinikament sinifikanti fid-doża rakkomandata approvata.

Wara doża orali waħda ta' mavorixafor radjutikkettat, 74.2% tad-doża mogħtija ġiet irkuprata, li minnha 61.0% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-ippurjar u 13.2% (3% mhux mibdula) ġiet irkuprata fl-awrina matul il-perjodu ta' ġbir ta' 240 siegħa f'individwi f'saħħithom.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Mavorixafor juri farmakokinetika mhux lineari b'zidiet akbar minn proporzjonali għad-doża f' C_{max} u AUC_{0-24h} fuq medda ta' doża ta' 50 mg (0.125 darbiet id-doża rakkomandata) sa 400 mg. L-istat fiss ta' mavorixafor jintlaħaq wara madwar 9 sa 12-il jum f'individwi f'saħħithom bl-ogħla doża rakkomandata approvata.

Relazzjoni(-ġiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Fl-istudju 2, il-livelli medji ta' ANC għal doži ta' 50 sa 200 mg ġeneralment baqgħu taħt il-limitu tal-benefiċċju kliniku ta' 500 ċellula/ μ L matul l-intervall tad-dożaġġ ta' 24 siegħa. Għal 300 mg u 400 mg, il-livelli medji ta' ANC żdiedu 'l fuq mil-limitu b'madwar siegħa wara d-doża u baqgħu 'l fuq minn jew fil-limitu matul l-intervall kollu tad-dożaġġ. Doża ta' mavorixafor ta' 300/400 mg QD kienet meħtieġa biex jinkisbu AUC_{ANC} ta' $\geq 600/\mu$ L u AUC_{ALC} ta' $\geq 1000/\mu$ L.

Studji ta' interazzjoni bejn mediċini

Għal informazzjoni dwar interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.5.

Prodotti mediċinali oħra: Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika tal-kaffeina (sottostrat ta' CYP1A2), losartan (sottostrat ta' CYP2C9), omeprazole (sottostrat ta' CYP2C19), furosemide (sottostrat ta' OAT1 u OAT3) u kontraċettivi orali wara l-użu konkomitanti ma' mavorixafor.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Mavorixafor jiġi metabolizzat mill-fwied. L-effett ta' indeboliment epatiku moderat sa sever fuq il-farmakokinetika ta' mavorixafor ma ġiex studjat (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

It-tneħħija renali hija passagġ minuri ta' eskrezzjoni għal mavorixafor.

Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' mavorixafor f'indeboliment renali ħafif sa moderat (CL_{Cr} 30 sa inqas minn 90 mL/min). Il-farmakokinetika ta' mavorixafor ma ġietx studjata f'individwi b'indeboliment renali sever jew mard renali tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Fi studji kliniċi ta' Xolremdi f'pazjenti bis-sindromu WHIM, 2 (5%) pazjenti kellhom 65 sena jew aktar u l-ebda pazjent ma kellu 75 sena jew aktar. Studji kliniċi ma inkludewx għadd suffiċjenti ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar biex jiġi determinat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar.

Razza/Etnicità

Mhux magħruf l-effett tar-razza/etnicità fuq l-esponiment sistemiku għal mavorixafor.

Sess

Mhux magħruf l-effett tas-sess fuq l-esponiment sistemiku għal mavorixafor.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji klinici, iżda dehru f'animali f'livelli ta' esponiment komparabbli għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif spjegat: tossicità testikulari, epatotossicità, degenerazzjoni u atrofiġja tar-retina.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Mavorixafor ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'assaġġ ta' mutazzjoni inversa batterika *in vitro* (test ta' Ames), f'assaġġ ta' aberrazzjoni kromożomali f'kultura ta' limfoċiti umani *in vitro* jew f'assaġġ ta' mikronukleu tal-mudullun tal-firien *in vivo*.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali b'mavorixafor biex jiġu evalwati l-effetti fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp tal-embrijun/fetu. Is-sinjalar ta' CXCR4/SDF-1 għandu rwol importanti fl-iżvilupp tal-embrijun/fetu u tal-plaċenta tal-mammiferi. Fil-ġrieden, in-knockout ta' CXCR4/- huwa letali għall-embrijuni u jikkawża diversi tossicitajiet fl-iżvilupp, l-aktar fis-sistemi ematopojetici, kardjovaskulari u nervużi. Il-livelli ta' CXCR4/SDF-1 għandhom ukoll rwol ewlieni fl-istimulazzjoni tal-proliferazzjoni u d-divrenzjar tat-trofoblast meħtieġa għat-tkabbir u l-funzjoni xierqa tal-plaċenta fil-bnedmin. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, Xolremdi jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila.

L-effett ta' mavorixafor fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa ma ġiex studjat fi studji magħżula dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni.

Fi studju ta' 39 ġimġha bil-bidu tat-trattament fi klieb żgħar qabel il-pubertà, ġew osservati bidliet testikulari ta' degenerazzjoni/atrofiġja tat-tubuli seminiferużi inkluż tnaqqis taċ-ċelluli staminali spermatogonjali f'livelli ta' esponiment ekwivalenti għall-esponiment uman f'MRHD; bidliet simili ma ġewx osservati fi studju ta' 13-il ġimġha fi klieb irġiel sesswalment maturi u fi studju ta' 26 ġimġha fi klieb ta' età żgħira li jkopri l-perjodu tal-pubertà. Mhux magħruf il-mekkanizmu li bih mavorixafor jista' jeżerċita dan l-effett, iżda ma tistax tiġi eskluża relazzjoni mal-azzjoni farmakoloġika ta' mavorixafor.

M'hemm l-ebda data dwar l-irkupru ta' dan l-effett.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Silica, colloidal anhydrous (E551)
Croscarmellose sodium (E468)
Calcium hydrogen phosphate dihydrate (E3431(ii))
Cellulose, microcrystalline (E460(i))
Sodium laurilsulfate
Sodium stearyl fumarate

Qoxra tal-kapsula

Indigotine (E132)
Gelatine (E441)
Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar

Soluzzjoni tal-ammonja, ikkoncentrata (E527)
Iron oxide iswed (E172)
Isopropyl alcohol
n-butyl alcohol
Propylene glycol (E1520)
Shellac glaze fl-ethanol (E904)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara li tiftaħ il-flixxun għall-ewwel darba: 45 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad tond tal-polyethylene ta' densità għolja b'tapp bil-kamin ta' 38 mm li ma jistax jinfetaħ mit-tfal, b'tikketta. Kull flixxun fih dessikant wieħed imqiegħed bejn il-kolj tar-rayon u t-tapp.

Daqsijiet tal-pakketti ta' 60, 90 jew 120 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2017/001
EU/1/26/2017/002
EU/1/26/2017/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Xolremdi f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekt iehor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jnaqqas ir-riskju potenzjali ta' tossiċità għall-embrijun/fetu assoċjata ma' Xolremdi.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Xolremdi jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jippreskrivu Xolremdi jkollhom aċċess għal/jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjali edukattivi għat-tobba

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Xolremdi jitqiegħed fis-suq, il-pazjenti kollha/dawk kollha li jieħdu ħsiebhom li huma mistennija li jużaw Xolremdi jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej:

- Kard għall-pazjent

Materjal edukattiv għat-tobba:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- **Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa**
 - Xolremdi jista' jikkawża ħsara lill-embrijun/fetu meta jingħata lil mara tqila.
 - Xolremdi m'għandux jingħata lil nisa tqal.
 - L-istatus tat-tqala ta' pazjenti nisa li jistgħu jōhorgu tqal u li qed jieħdu sehem f'attivitajiet ta' potenzjal riproduttiv għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda Xolremdi.
 - Pazjenti nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom jevitaw li jōhorgu tqal billi jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (eż. kontraċezzjoni b'barriera doppja) waqt it-ttrattament b'Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża.
 - Pazjenti rġiel b'imsieħba nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom jużaw kondoms waqt l-att sesswali waqt li jkunu qed jieħdu Xolremdi u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li jwaqqfu t-ttrattament.
 - It-ttrattament b'Xolremdi għandu jitwaqqaf jekk pazjenta tkun qed tippjana li toħroġ tqila jew tkun harġet tqila.
 - Kard għall-pazjent hija inkluża fil-pakkett tal-prodott u l-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jinforma lil kull pazjenta mara li tista' toħroġ tqila, u lil kull pazjent raġel b'imsieħba nisa li jistgħu jōhorgu tqal, qabel il-bidu tat-ttrattament, dwar l-iskop u l-importanza tal-kard.
 - Għandhom jittieħdu azzjonijiet xierqa jekk tiġi skoperta tqala u l-pazjenta għandha tircievi konsulenza xierqa dwar azzjonijiet possibbli minn speċjalista.

Il-pakkett ta' tagħrif għall-pazjent:

- Il-fuljett ta' tagħrif
- Il-kard għall-pazjent
- **Il-kard għall-pazjent:**
 - Twissija biex ma tihux Xolremdi jekk tkun tqila. Xolremdi jipprezenta riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf tiegħek.
 - Istruzzjoni biex jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi ħafna (eż. kontraċezzjoni b'barriera doppja) għal nisa li jistgħu jōhorgu tqal waqt it-ttrattament b'Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża.
 - Istruzzjoni għal pazjenti rġiel biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt l-att sesswali ma' sieħba mara li tista' toħroġ tqila waqt it-ttrattament b'Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża.
 - Istruzzjoni biex tikkuntattja professjonist tal-kura tas-saħħa rilevanti immedjatament jekk ikun hemm suspett ta' tqala.
 - Istruzzjoni biex taqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni u gwida.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex jinvestiga s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' mavorixafor fit-trattament tas-sindromu WHIM (warts [verruki], hypogammaglobulinemia [ipogammaglobulinemija], infections [infezzjonijiet] u myelokathexis [mijelokatesi]) biex jiżdied l-għadd ta' newtrofili maturi u limfoċiti fiċ-ċirkolazzjoni f'pazjenti ta' 12-il sena jew aktar, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju mhux intervenzjonali bbażat fuq ir-registru f'pazjenti li jiġbor kemm punti finali ta' sigurtà kif ukoll ta' effikaċja.</p>	<p>Kull sena (fi hdan ir-rivalutazzjoni annwali)</p>
<p>Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' mavorixafor f'pazjenti ta' 12-il sena jew aktar għat-trattament tas-sindromu WHIM (warts [verruki], hypogammaglobulinemia [ipogammaglobulinemija], infections [infezzjonijiet] u myelokathexis [mijelokatesi]) biex jiżdied l-għadd ta' newtrofili u limfoċiti maturi fiċ-ċirkolazzjoni, l-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti annwali dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' mavorixafor.</p>	<p>Kull sena (fi hdan ir-rivalutazzjoni annwali)</p>

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xolremdi 100 mg kapsuli ibsin
mavorixafor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' mavorixafor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa
120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Ladarba jinfetaħ, uża fi żmien 45 jum.
Data tal-ftuħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2017/001 60 kapsula iebsa
EU/1/26/2017/002 90 kapsula iebsa
EU/1/26/2017/003 120 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xolremdi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xolremdi 100 mg kapsuli **ibsin**
mavorixafor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' mavorixafor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

60 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa
120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Ladarba jinfetaħ, uża fi żmien 45 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2017/001 60 kapsula iebsa
EU/1/26/2017/002 90 kapsula iebsa
EU/1/26/2017/003 120 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARD GHALL-PAZJENT

Kard għall-pazjent għal Xolremdi (mavorixafor)

TQALA U KONTRAĊEZZJONI

Din il-kard fiha tagħrif importanti dwar Xolremdi.

- Tihux Xolremdi jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila, għax jista' jagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.
- Jekk tista' toħroġ tqila, trid tuża kontraċezzjoni effettiva hafna (eż. barriera doppja) waqt li qed tieħu Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tiegħek.
- Jekk inti pazjent raġel u s-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila, trid tuża kondom waqt li qed tieħu Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tiegħek.
- Jekk inti jew is-sieħeb tiegħek taħsbu li jista' jkun hemm tqala, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk jogħġbok aqra sew ukoll il-fuljett ta' tagħrif peress li fih informazzjoni importanti.

Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar Xolremdi, kellem lit-tabib tiegħek.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xolremdi 100 mg kapsuli ibsin mavorixafor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Ġewwa l-pakkett issib kard għall-pazjent li għandek taqra bir-reqqa.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xolremdi u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xolremdi
3. Kif għandek tiehu Xolremdi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Xolremdi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xolremdi u għalxiex jintuza

Xolremdi fih is-sustanza attiva mavorixafor. Mavorixafor jappartjeni għal grupp ta' mediċini magħrufa bħala immunostimulanti oħra.

Xolremdi jintuza biex jittratta s-sindromu WHIM (verruki, ipogammaglobulinemija, infezzjonijiet u mijelokatesi) f'pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar.

L-ipogammaglobulinemija hija kundizzjoni fejn il-livell ta' antikorpi jkun baxx. Il-mijelokatesi hija kundizzjoni fejn il-ġisem jonqos milli jirrilaxxa ċelluli tad-demmi maturi mill-mudullun.

Is-sindromu WHIM huwa disturb ereditarju kkawżat minn mutazzjonijiet (bidliet) fil-ġeni ta' persuna li jaffettwaw is-sistema immunitarja, u b'hekk jagħmluha aktar diffiċli għall-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Xolremdi jintuza f'pazjenti bis-sindromu WHIM ikkawżat minn bidla fil-ġene *CXCR4*.

Is-sustanza attiva f'Xolremdi, mavorixafor, taħdem billi żżid il-moviment taċ-ċelluli immuni mill-mudullun għad-demmi. Iż-żieda fl-għadd ta' ċelluli immuni fid-demmi tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni f'pazjenti bis-sindromu WHIM.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xolremdi

Tiħux Xolremdi

- jekk inti allergiku għal mavorixafor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila.

- jekk qed tiehu xi mediċini li jtkissru fil-gisem minn enzima tal-fwied (proteina) magħrufa bħala CYP2D6, bħal mediċini:
 - o għas-serhan mis-soghla (bħal codeine, dextromethorphan);
 - o li jittrattaw l-uġiġh (bħal codeine, tramadol).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Xolremdi, jekk

- inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- għandek fatturi ta' riskju għal titwil tal-QTc (attività elettrika anormali tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha) bħal:
 - o ipokalemija (livelli baxxi ta' potassju fid-demm),
 - o insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (meta l-qalb ma tippumpjax id-demm tajjeb kif suppost)
 - o sindromu tal-QT twil (ritmu tal-qalb li jikkawża taħbit tal-qalb mgħaġġel u kaotiku) jew jekk qed tiehu mediċini li jistgħu jikkawżaw titwil tal-QTc jew li jzidu l-livelli ta' Xolremdi fid-demm (ara "Mediċini oħra u Xolremdi").

Dan jista' jzid ir-riskju ta' effetti sekondarji serji li jaffettwaw l-attività elettrika tal-qalb bħal Torsades de Pointes (attività elettrika anormali fil-qalb b'disturb fir-ritmu li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja), aritmiji serji (taħbit tal-qalb anormali jew irregolari) u mewt f'daqqa. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jikkoreġi kwalunkwe fattur ta' riskju modifikabbli għal titwil tal-QTc u se jiċċekkja l-attività elettrika ta' qalbek qabel u waqt it-trattament b'Xolremdi u jista' jiddeċiedi li jagħtik doża aktar baxxa jew jagħtik parir li m'għandekx tiehu Xolremdi.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal taħt it-12-il sena. Ma gietx studjata f'dawn il-pazjenti.

Tagħtix din il-mediċina lil tfal bejn l-etajiet ta' sentejn u 11-il sena, minħabba li mhux magħruf jekk hijiex sigura. Tagħtix din il-mediċina lil tfal taħt is-sentejn minħabba li tista' tikkawża difetti fl-iżvilupp.

Mediċini oħra u Xolremdi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Xi mediċini u supplimenti **m'għandhomx jittieħdu flimkien ma' Xolremdi** minħabba li jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Xolremdi billi jnaqqsu l-ammont ta' Xolremdi fid-demm. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Xolremdi jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin li:

- jittrattaw l-ansjetà u d-dipressjoni (**St. John's wort**);
- jittrattaw il-kanċer (bħal **apalutamine, enzalutamide, mitotane**);
- jittrattaw aċċessjonijiet u kundizzjonijiet oħra (bħal **carbamazepine, phenytoin, phenobarbital**);
- jittrattaw infezzjonijiet (**rifampicin**, biss meta jintużaw għal ≥ 5 ijiem).

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jzidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Xolremdi billi jzidu l-ammont ta' Xolremdi fid-demm:

- mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali (bħal **fluconazole, itraconazole, ketoconazole**);
- antibijotiċi użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi (bħal **clarithromycin, erythromycin**);
- mediċini użati biex jittrattaw id-depressjoni (bħal **nefazodone**);
- mediċini użati biex jittrattaw kundizzjonijiet tal-qalb (bħal **amiodarone, diltiazem, verapamil**).

Xolremdi jista' jzid l-effetti sekondarji tal-mediċini li ġejjin billi jzid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm:

- mediċini użati biex itaffu l-allergiji (bħal **fexofenadine**);
- mediċini użati biex jittrattaw kundizzjonijiet tad-demm (bħal **dabigatran etexilate, edoxaban**);
- mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet virali (bħal **telaprevir**);
- mediċini użati biex jittrattaw l-infezzjoni tal-HIV u l-AIDS (bħal **atazanavir**);
- mediċini biex jittrattaw il-kanċer (bħal **ribociclib, ceritinib, everolimus**);

- antibijotiċi użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi (bħal **telithromycin**);
- mediċini biex jittrattaw l-ansjetà jew id-disturbi fl-irqad (bħal **midazolam, alprazolam**);
- mediċina użata biex tittratta kundizzjonijiet tal-qalb (**digoxin**).

Xolremdi jista' jnaqqas l-effettività tal-mediċina li ġejja billi jnaqqas l-ammont tagħha fid-demm:

- **metformin**, mediċina użata għall-kura tad-dijabete.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jzidu r-riskju ta' effetti sekondarji serji li jaffettwaw l-attività elettrika tal-qalb meta jittiehdu ma' Xolremdi:

- mediċini użati biex jittrattaw taħbit tal-qalb irregolari (bħal **amiodarone, disopyramide, procainamide**);
- mediċini oħra li jaffettwaw l-attività elettrika tal-qalb (bħal **chloroquine, halofantrine, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, bepridil, pimozide u ondansetron ġol-vini**).

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Xolremdi jekk qed tiegħu xi waħda mill-mediċini mnizzla hawn fuq:

Xolremdi ma' ikel u xorb

Għandek tevita li tiekol jew tixrob prodotti bil-grapefruit, minhabba li l-grapefruit jista' jzid ir-riskju ta' effetti sekondarji minn Xolremdi.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Tqala

Tihux din il-mediċina jekk inti tqila minhabba li huwa mistenni li tkun ta' hsara għal tarbija fil-ġuf. Għandu jkollok test tat-tqala negattiv qabel tibda t-treatment.

M'hemmx data jew hemm data limitata dwar l-użu tagħha fit-tqala. Abbażi ta' kif taħdem, din il-mediċina tista' tagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.

Kontraċezzjoni għan-nisa u l-irġiel

Ġewwa l-pakkett ta' Xolremdi se ssib kard għall-pazjent li għandek taqra bir-reqqa.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, trid tuża kontroll tat-twelid effettiv ħafna (eż., kontraċezzjoni b'barriera dopjja (kontroll tat-twelid) bħal kondom u dijaframma) waqt it-treatment b'Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir dwar metodi ta' kontraċezzjoni adattati. Jekk toħroġ tqila waqt it-treatment, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk inti raġel, trid tuża kondom meta jkollok x'taqsam sesswalment ma' siehba li tista' toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Xolremdi u għal 3 ġimgħat wara l-aħħar doża. Trid tgħid lit-tabib tiegħek jekk is-siehba tiegħek toħroġ tqila.

Treddigh

Xolremdi ma ġiex studjat f'nisa li qegħdin iredgħu. Mhux magħruf jekk Xolremdi jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tiegħu din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jiddiskuti r-riskju/i potenzjali tat-treatment b'Xolremdi waqt li tkun qed tredda'.

Fertilità

M'hemm l-ebda data umana dwar l-effett ta' Xolremdi fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa. Abbażi ta' studji fuq l-annimali, Xolremdi jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel. Għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xolremdi jista' jkollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk tesperjenza sturdament jew hass ħażin, issuqx u thaddimx magni sakemm thossok aħjar.

Xolremdi fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebes, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Xolremdi

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Xolremdi hija:

- Għal pazjenti li jiżnu **aktar minn 50 kg**: 400 mg (erba' kapsuli ta' 100 mg) meħuda mill-ħalq, mill-inqas 30 minuta qabel il-kolazzjon fuq stonku vojta wara sawma ta' billejl.
- Għal pazjenti li jiżnu **50 kg jew inqas**: 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg) meħuda mill-ħalq darba kuljum, mill-inqas 30 minuta qabel il-kolazzjon fuq stonku vojta wara sawma ta' billejl.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieħu doża aktar baxxa jekk qed tieħu medicini oħra li jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji serji meta jittieħdu flimkien ma' Xolremdi.

Il-kapsuli ta' Xolremdi għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jinfethu, jinkisru jew jintmagħdu.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Xolremdi huwa maħsub għall-użu f'pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar.

Tagħtix din il-medicina lil tfal bejn l-etajiet ta' sentejn u 11-il sena, minħabba li mhux magħruf jekk hijiex sigura.

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt is-sentejn minħabba li tista' tikkawża difetti fl-iżvilupp.

Jekk tieħu Xolremdi aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment ħadt Xolremdi aktar milli suppost, waqqaf din il-medicina u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Xolremdi

Jekk tinsa tieħu din il-medicina filgħodu, aqbez id-doża għal dak il-jum u hu d-doża li jmiss tiegħek l-għada filgħodu kif skedat. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Xolremdi

It-tabib tiegħek għandu jiddetermina kemm għandek iddum tieħu Xolremdi, u meta tista' twaqqaf it-trattament. Tiqafx tieħu l-medicina tiegħek sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Ugiġħ ta' żaqq (addominali)
- Indigestjoni (dispepsja)
- Dijarea
- Rimettar
- Ugiġħ ta' ras
- Raxx, inkluż raxx b'irqajja żgħar, ċatti u li jkunu bidlu l-kulur (raxx makulari), raxx bil-ħakk (raxx pruritiku) u raxx b'hotob żgħar u mgħollija (raxx papulari)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Sturdament
- Ħass ħazin (sinkope)
- Ħruġ tad-demmi mill-immieħer (epistassi)
- Ġilda xotta
- Ireqajja ħomor u bil-qxur fuq il-ġilda, akkumpanjati minn ħakk u skumdità (dermatite psorjasiforme)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xolremdi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Wara l-ewwel ftuħ tal-flixxun, il-medicina għandha tintuża fi żmien 45 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xolremdi

- Is-sustanza attiva hi mavorixafor. Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' mavorixafor.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula: silica, colloidal anhydrous (E551), croscarmellose sodium (E468), calcium hydrogen phosphate dihydrate (E3431(ii)), cellulose, microcrystalline (E460(i)), sodium lauryl sulfate u sodium stearyl fumarate. Ara sezzjoni 2 “Xolremdi fih is-sodium”

Qoxra tal-kapsula: indigotine (E132), gelatine (E441) u titanium dioxide (E171).

Linka tal-istampar: soluzzjoni tal-ammonja, ikkoncentrata (E527), iron oxide iswed (E172), isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, propylene glycol (E1520) u shellac glaze fl-ethanol (E904).

Kif jidher Xolremdi u l-kontenut tal-pakkett

Xolremdi 100 mg huwa fornut bhala kapsula iebsa (kapsula) opaka u bajda b'ghatu blu car. Il-korp tal-kapsula bajda huwa stampat b'“100 mg” b'linka sewda, u l-ghatu tal-kapsula blu car huwa stampat b'“MX4” b'linka sewda.

Xolremdi huwa ppakkjat fi flixkun abjad tond tal-polyethylene ta' densita gholja b'tapp bil-kamin li ma jistax jinfetah mit-tfal b'dessikant u tikketta integrati. Il-flixkun fih 60, 90 jew 120 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

Hohenstaufengasse 9/DG

1010 Vienna

L-Awstrija

Il-Manifattur

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 1 - 2

73614 Schorndorf

Il-Germanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Agenzija Ewropea ghall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni gdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jigi aggnat kif mehtieg.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea ghall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT KONDIZZJONIJIET EĊĊEZZJONALI U PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.