

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xolremdi 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula dura contém 100 mg de mavorixafor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsulas de gelatina dura, opacas, tamanho 1 (comprimento aprox. de 19,4 mm), com corpo branco e tampa azul-clara. O corpo branco da cápsula tem a inscrição "100 mg" a tinta preta e a tampa azul-clara da cápsula tem a inscrição "MX4" a tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xolremdi é indicado em doentes com 12 ou mais anos de idade para o tratamento da síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infeções e mielocatexia), para aumentar o número de neutrófilos e linfócitos maduros circulantes.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deve ser iniciado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico ou tratamento de imunodeficiências.

Posologia

A dose recomendada é:

- Peso superior a 50 kg: 400 mg (quatro cápsulas de 100 mg) por via oral, uma vez por dia, com o estômago vazio, depois do jejum durante a noite e, pelo menos, 30 minutos antes da ingestão de alimentos.
- Peso inferior ou igual a 50 kg: 300 mg (três cápsulas de 100 mg) por via oral, uma vez por dia, com o estômago vazio, depois do jejum durante a noite e, pelo menos, 30 minutos antes da ingestão de alimentos.

Dose esquecida

Em caso de esquecimento de uma dose, a dose seguinte deve ser tomada conforme planeado. O doente não deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Modificações da dose

Uso concomitante de Xolremdi com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4

Quando utilizado concomitantemente com um inibidor forte da CYP3A4, a dose diária deve ser reduzida para 200 mg.

Quando utilizado concomitantemente com um inibidor moderado da CYP3A4, as reações adversas ao Xolremdi que podem estar associadas a um aumento da exposição ao mavorixafor devem ser monitorizadas mais frequentemente (ver secção 4.5) e a dose diária de Xolremdi deve ser reduzida em intervalos de 100 mg, conforme clinicamente necessário, mas não para uma dose inferior a 200 mg.

Uso concomitante de Xolremdi com inibidores da P-gp

Quando utilizado concomitantemente com um inibidor da P-gp, as reações adversas ao Xolremdi que podem estar associadas a um aumento da exposição ao mavorixafor devem ser monitorizadas mais frequentemente (ver secção 4.5) e a dose diária de Xolremdi deve ser reduzida em intervalos de 100 mg, conforme clinicamente necessário, mas não para uma dose inferior a 200 mg.

Populações especiais

Risco de prolongamento do intervalo QTc

Em doentes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc e/ou quando utilizado concomitantemente com medicamentos com potencial conhecido para prolongar o intervalo QTc, é necessário avaliar e monitorizar o QTc (ver secção 4.4). Se for necessária uma redução da dose, a dose diária deve ser reduzida em intervalos de 100 mg, mas não para uma dose inferior a 200 mg. Pode ser necessária a descontinuação de Xolremdi (ver secção 4.4).

População idosa

Os dados sobre doentes com 65 ou mais anos de idade são limitados.

Compromisso renal

A segurança e a eficácia de Xolremdi não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal grave (clearance da creatinina de 15 a menos de 30 ml/min) ou doença renal em fase terminal (clearance da creatinina inferior a 15 ml/min). Não se recomenda a administração de Xolremdi a doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal. Não se recomendam ajustes da dose em doentes com clearance da creatinina ≥ 30 ml/min, incluindo doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Compromisso hepático

A segurança e a eficácia de Xolremdi não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático moderado a grave (pontuação ChildPugh ≥ 7). Xolremdi não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Não se recomendam ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Xolremdi em crianças com 2 a 11 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Xolremdi não deve ser utilizado em crianças com < 2 anos de idade porque a exposição ao mavorixafor pode causar defeitos do desenvolvimento (ver secção 5.3).

Modo de administração

Xolremdi destina-se a ser administrado por via oral.

A cápsula deve ser tomada com o estômago vazio, depois do jejum

durante a noite e, pelo menos, 30 minutos antes da ingestão de alimentos. (Ver secção 5.2).

As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não devem ser abertas, partidas ou mastigadas, para garantir a eficácia e a estabilidade do produto.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização com medicamentos altamente dependentes da enzima CYP2D6 para serem eliminados do organismo (por exemplo, dextrometorfano, codeína, tramadol) (ver secção 4.5).

Durante a gravidez (ver secções 4.4, 4.6 e 5.3).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade reprodutiva

Com base no seu mecanismo de ação, mavorixafor pode causar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas (ver secções 4.3, 4.6 e 5.3).

Antes de iniciar o tratamento com Xolremdi deve verificar-se o estado de gravidez em mulheres com potencial para engravidar e que estejam envolvidas em atividades com potencial reprodutivo. As mulheres com potencial para engravidar têm de evitar engravidar, usando um método contraceptivo eficaz (por exemplo, método de contraceção de barreira dupla) durante o tratamento com Xolremdi e até três semanas após a dose final (ver secções 4.6 e 5.3).

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de usar preservativo durante as relações sexuais enquanto tomam Xolremdi e por, pelo menos, três semanas após a interrupção do tratamento.

Se tiver ocorrido exposição ao mavorixafor durante a gravidez, a doente deve contactar imediatamente o seu médico e o tratamento com mavorixafor deve ser interrompido.

A fim de ajudar os profissionais de saúde e os doentes a minimizar o risco potencial de toxicidade embriofetal, será distribuído um guia aos profissionais de saúde que tenham experiência no tratamento da síndrome de WHIM e será fornecido um cartão do doente na embalagem do produto.

Prolongamento do intervalo QTc

Mavorixafor provoca um prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração (ver secção 5.1). O uso concomitante de Xolremdi com outros produtos que prolongam o intervalo QTc pode resultar num maior aumento do intervalo QTc e em reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo QTc, incluindo *Torsade de pointes*, outras arritmias graves e morte súbita.

Quaisquer fatores de risco modificáveis em relação ao prolongamento do intervalo QTc devem ser corrigidos e o QTc deve ser avaliado no início do tratamento e monitorizado durante o tratamento, conforme indicado do ponto de vista clínico, em doentes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome do QT longo, hipocaliemia) ou que estejam a receber medicamentos concomitantes que aumentem a exposição ao mavorixafor e/ou a substâncias ativas com potencial conhecido para prolongar o intervalo QTc. Pode ser necessária a redução da dose (ver secção 4.2) ou a descontinuação de Xolremdi.

Doentes sem variantes confirmadas do gene CXCR4

A eficácia e a segurança de Xolremdi não foram estabelecidas em doentes com síndrome de WHIM não portadores de variantes patogénicas do gene CXCR4.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula dura, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A informação sobre a interação medicamentosa de Xolremdi com medicamentos concomitantes potenciais está resumida na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3.

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Tabela 1: Efeito de Xolremdi noutros medicamentos (estão incluídos exemplos, mas não estão limitados a estes)

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos nos níveis do fármaco. Razão média (intervalo de confiança de 90%) para AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Recomendação relativa à coadministração com Xolremdi
Substratos da CYP2D6		
por exemplo, dextrometorfano, codeína, tramadol	<i>Dextrometorfano</i> ^b ↑ C _{max} em 6,5 vezes (5,1 a 8,3) ↑ AUC em 9 vezes (6,5 a 12,3).	Mavorixafor é um inibidor da CYP2D6. O uso concomitante de Xolremdi com medicamentos altamente dependentes da enzima CYP2D6 para a sua depuração está contraindicado (ver secção 4.3). Após a descontinuação de mavorixafor, o efeito inibidor sobre a CYP2D6 pode persistir, pelo que se deve considerar um período de eliminação de aproximadamente 30 dias (correspondente a 9 semividas) antes de se iniciar o tratamento com medicamentos altamente dependentes da CYP2D6 para a sua depuração.
Substratos da CYP3A4		
por exemplo, midazolam, alprazolam, everolimus, telitromicina, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} em 1,1 vezes (1,0 a 1,3) ↑ AUC em 1,7 vezes (1,4 a 2,1).	Mavorixafor é um inibidor da CYP3A4. Quando utilizado concomitantemente com substratos da CYP3A4, alterações mínimas da concentração do substrato podem levar a reações adversas graves, as reações adversas relacionadas com o substrato da CYP3A4 devem ser monitorizadas mais frequentemente.
Substratos da P-gp		
digoxina	<i>Digoxina</i> ^c ↑ C _{max} em 1,5 vezes (1,3 a 1,8) ↑ AUC em 1,6 vezes (1,4 a 1,9)	Quando Xolremdi é utilizado concomitantemente com digoxina, as concentrações séricas de digoxina devem ser medidas antes do início do uso concomitante de Xolremdi e a sua monitorização deve ser continuada conforme recomendado no RCM da digoxina.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos nos níveis do fármaco. Razão média (intervalo de confiança de 90%) para AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Recomendação relativa à coadministração com Xolremdi
<i>Outros substratos da P-gp</i> por exemplo, etexilato de dabigatrano, edoxabano, fexofenadina	Interação não estudada.	Quando Xolremdi é utilizado concomitantemente com outros substratos da P-gp, alterações mínimas da concentração do substrato podem levar a reações adversas graves, as reações adversas relacionadas com o substrato da P-gp devem ser monitorizadas mais frequentemente.
Substratos do OCT2/MATE1		
metformina	<i>Metformina</i> ^d ↓ C _{max} em 35% (17% a 49%) ↓ AUC em 35% (20% a 47%)	Monitorizar o controlo glicémico e ajustar a dose de metformina, conforme necessário. Mavorixafor pode diminuir a C _{max} e AUC médias da metformina, o que pode reduzir a eficácia da metformina. O mecanismo desta interação não é conhecido.

^aTodos os estudos de interação foram realizados em indivíduos saudáveis.

^bUso concomitante com Xolremdi 400 mg

^cUso concomitante de uma dose oral única de uma mistura ("cocktail") de transportadores contendo 0,25 mg de digoxina com Xolremdi doseado até ao estado estacionário (400 mg/dia).

^dUso concomitante de uma dose oral única de uma mistura ("cocktail") de transportadores contendo 10 mg de metformina com Xolremdi doseado até ao estado estacionário (400 mg/dia).

Tabela 2: Efeito de outros medicamentos em Xolremdi (estão incluídos exemplos, mas não estão limitados a estes)

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos nos níveis do fármaco. Razão média (intervalo de confiança de 90%) para AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Recomendação relativa à coadministração com Xolremdi
Indutores da CYP3A4		
por exemplo, apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, fenobarbital, hipericão	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↓ C _{max} de mavorixafor ↓ AUC de mavorixafor	Mavorixafor é um substrato da CYP3A4. É esperado que o uso concomitante com um forte indutor da CYP3A4 diminua a concentração de mavorixafor, o que pode reduzir o efeito terapêutico de Xolremdi. Não se recomenda o uso concomitante.
Inibidores fortes ou moderados da CYP3A4		
por exemplo, itraconazol, amiodarona, diltiazem, fluconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina, nefazodona.	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ Exposição ao mavorixafor em aproximadamente 2 vezes <i>Esperado:</i> ↑ C _{max} de mavorixafor ↑ AUC de mavorixafor	Mavorixafor é um substrato da CYP3A4. Espera-se que o uso concomitante com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 aumente a exposição ao mavorixafor e possa aumentar o risco de reações adversas. Quando utilizado com um inibidor forte da CYP3A4, a dose diária deve ser reduzida para 200 mg (ver secção 4.2). Quando utilizado com um inibidor moderado da CYP3A4, as reações adversas devem ser monitorizadas mais frequentemente e a dose diária deve ser reduzida em intervalos de 100 mg, <i>conforme clinicamente necessário</i> , mas não para uma dose inferior a 200 mg (ver secção 4.2).

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos nos níveis do fármaco. Razão média (intervalo de confiança de 90%) para AUC, C_{max} , C_{min} ^a	Recomendação relativa à coadministração com Xolremdi
Inibidores da P-gp		
itraconazol (200 mg), verapamilo	<p><i>Itraconazol</i>^b</p> <p>↑ Exposição ao mavorixafor em aproximadamente 2 vezes</p> <p><i>Esperado:</i></p> <p>↑ C_{max} de mavorixafor</p> <p>↑ AUC de mavorixafor</p>	Mavorixafor é um substrato da P-gp. Quando Xolremdi for usado concomitantemente com inibidores da P-gp, as reações adversas ao Xolremdi que podem estar associadas a um aumento da exposição ao mavorixafor devem ser monitorizadas com maior frequência e a dose diária de Xolremdi deve ser reduzida em intervalos de 100 mg, <i>conforme clinicamente necessário</i> , mas não para uma dose inferior a 200 mg (ver secção 4.2).

^aTodos os estudos de interação foram realizados em indivíduos saudáveis.

^bUso concomitante de Xolremdi 200 mg com 200 mg de itraconazol.

Tabela 3: Interação de medicamentos antiarrítmicos e outros medicamentos que podem prolongar o intervalo QT

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos nos níveis do fármaco. Razão média (intervalo de confiança de 90%) para AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendação relativa à coadministração com Xolremdi
<p>Medicamentos antiarrítmicos (incluindo, entre outros, amiodarona, disopiramida, procaínamida, quinidina e sotalol)</p> <p>Outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (incluindo, entre outros, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil, pimozida e ondansetron intravenoso)</p>	<p>Interação não estudada.</p> <p>É expectável que prolonguem o intervalo QTc</p>	<p>Xolremdi causa prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração. O uso concomitante de Xolremdi com outros produtos associados ao prolongamento do intervalo QTc pode levar a um aumento do intervalo QTc (ver secções 4.4 e 5.1).</p> <p>Quando utilizado concomitantemente com medicamentos com potencial conhecido por prolongar o intervalo QTc, é necessário avaliar e monitorizar o QTc (ver secções 4.2 e 4.4). Se for necessária uma redução da dose, a dose diária deve ser reduzida em intervalos de 100 mg, mas não para uma dose inferior a 200 mg. Pode ser necessária a descontinuação de Xolremdi (ver secções 4.2 e 4.4).</p>

Alimentos

Os doentes devem ser aconselhados a evitar comer ou beber produtos com toranja, pois a toranja é um forte inibidor da CYP3A4 e pode aumentar o risco de reações adversas causadas pelo Xolremdi.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em doentes do sexo masculino e do sexo feminino

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar e que estejam envolvidas em atividades com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de se iniciar Xolremdi. As mulheres com potencial para engravidar têm de evitar engravidar, usando um método contraceptivo eficaz (por exemplo, método de contraceção de barreira dupla) durante o tratamento com Xolremdi e por três semanas após a dose final (ver secção 4.4).

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de usar preservativo durante as relações sexuais enquanto tomam Xolremdi e até, pelo menos, três semanas após a interrupção do tratamento.

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de mavorixafor em mulheres grávidas.

Com base no seu mecanismo de ação, mavorixafor pode causar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 5.3).

Xolremdi está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Se tiver ocorrido exposição ao mavorixafor durante a gravidez, a doente deve contactar imediatamente o seu médico e o tratamento com mavorixafor deve ser descontinuado.

Amamentação

Mavorixafor não foi estudado em mulheres a amamentar. Desconhece-se se mavorixafor ou os seus metabolitos são excretados nos leites humano e de animais.

Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação durante o tratamento e até três semanas após a última dose ou de descontinuar a terapêutica com Xolremdi, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Xolremdi para a mulher.

Fertilidade

O efeito de mavorixafor na fertilidade humana é desconhecido. O efeito de mavorixafor na fertilidade masculina ou feminina não foi estudado em estudos específicos de toxicologia reprodutiva. Em estudos de toxicidade de dose repetida de duração crónica, foram observadas alterações testiculares num estudo em que o tratamento foi iniciado em cães jovens pré-púberes. A relevância destes resultados para os doentes do sexo masculino não é conhecida (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Xolremdi pode ter efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se apresentarem reações adversas do sistema nervoso.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição em 38 doentes com síndrome de WHIM tratados com mavorixafor, com uma duração de tratamento de menos de 6 meses (7 doentes) a 4 anos (7 doentes), com uma duração mediana de exposição de 2 anos. As reações adversas mais comuns observadas, de qualquer grau reportado, foram efeitos gastrointestinais [náuseas (21,1%), diarreia (18,4%), vômitos (13,2%), dispepsia (10,5%), dor abdominal (10,5%)], erupção cutânea (13,2%) e cefaleia (10,5%).

Podem ocorrer efeitos gastrointestinais após o início do tratamento com Xolremdi; estas reações desaparecem normalmente nos primeiros 3 meses, mesmo que se continue o tratamento com Xolremdi.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em ensaios clínicos com mavorixafor estão listadas abaixo na Tabela 4. Estes ensaios incluíram dois ensaios clínicos em que 38 doentes com síndrome de WHIM foram tratados com mavorixafor.

As reações adversas estão listadas na Tabela 4 de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA e a respetiva frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
	Tonturas	Frequentes
	Síncope	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequentes
	Diarreia	Muito frequentes
	Dispepsia	Muito frequentes
	Dor abdominal	Muito frequentes
	Vômitos	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea*	Muito frequentes
	Pele seca	Frequentes
	Dermatite psoriasiforme	Frequentes

*Os seguintes grupos contêm os seguintes termos preferenciais MedDRA:

Erupção cutânea: erupção macular, erupção pruriginosa, erupção papular

População pediátrica

No estudo pivotal de fase 3 X4P-001-103, 7 dos 14 doentes tratados com mavorixafor tinham idades compreendidas entre 12 e < 18 anos. Nenhum doente no estudo de fase 2 X4P-001-MKKA tinha menos de 18 anos.

O perfil de segurança em doentes com 12 a < 18 anos de idade foi semelhante ao observado na população em geral, incluindo adultos e adolescentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto ou terapêutica de intervenção específicos para melhorar a eliminação do mavorixafor. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a interrupção do tratamento e o início de tratamento sintomático de suporte, conforme clinicamente indicado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Outros imunoestimulantes, Código ATC: L03AX24

Mecanismo de ação

Mavorixafor é um antagonista do recetor 4 de quimiocinas CXC (CXCR4) que bloqueia a ligação do ligando CXCR4, o fator-1 α derivado do estroma (SDF-1 α)/ligando 12 de quimiocinas CXC (CXCL12). O SDF-1/CXCR4 desempenha um papel nas trocas e deslocações dos leucócitos para o compartimento da medula óssea e a partir desse compartimento. As mutações no ganho de função no gene do recetor CXCR4 que ocorrem em doentes com a síndrome de WHIM levam a um aumento da capacidade de resposta ao CXCL12 e à retenção de leucócitos na medula óssea. Mavorixafor inibe a resposta ao CXCL12 tanto nas variantes de CXCR4 de tipo selvagem como nas variantes mutadas associadas à síndrome de WHIM. O tratamento com mavorixafor resulta num aumento da mobilização dos neutrófilos, linfócitos e monócitos desde a medula óssea para a circulação periférica.

Efeitos farmacodinâmicos

O número absoluto de neutrófilos (ANC) e o número absoluto de linfócitos (ALC) alcançaram um pico às 4 horas após a administração de Xolremdi e regressaram ao valor inicial dentro de 24 horas após a administração da dose. Nas doses de mavorixafor de 50 mg (0,125 vezes a dose máxima recomendada) a 400 mg uma vez por dia, a exposição mais elevada ao mavorixafor no estado estacionário foi associada a um tempo médio mais longo (horas) acima do limiar de ANC (TAT_{ANC}) de 500 células/ μ l e a um tempo médio mais longo (horas) acima do limiar de ALC (TAT_{ALC}) de 1000 células/ μ l num período de 24 horas.

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo de QT, o aumento médio máximo do intervalo QTc foi de 15,6 ms (limite superior do intervalo de confiança de 90% = 19,8 ms) após a administração de Xolremdi 800 mg (2 vezes a dose máxima recomendada) a voluntários saudáveis. Ver seção 4.4.

Eficácia e segurança clínicas

Xolremdi foi avaliado em dois estudos clínicos. O estudo X4P-001-103 (designado por estudo 1) foi um ensaio clínico pivotal de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo em doentes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) que apresentam a síndrome de WHIM. O estudo X4P-001-MKKA (designado por estudo 2) foi um ensaio de fase 2 de apoio, em regime aberto, em doentes adultos com síndrome de WHIM.

Estudo de fase 3 (pivotal)

A eficácia de Xolremdi em doentes adultos e adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e < 18 anos de idade com síndrome de WHIM foi avaliada no período do estudo 1 aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo de 52 semanas. Todos os doentes selecionados para o estudo tinham uma variante de CXCR4 de genótipo confirmado, consistente com a síndrome de WHIM, e um ANC confirmado ≤ 400 células/ μl . Uma dose de 400 mg de mavorixafor foi administrada por via oral uma vez por dia a adultos e adolescentes com peso > 50 kg e uma dose de 200 mg uma vez por dia a adolescentes com peso ≤ 50 kg. Os doentes foram autorizados a continuar (mas não a iniciar) o tratamento com imunoglobulinas na mesma dose. Não foi permitida a utilização de outros antagonistas de CXCR4 ou do fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF).

Trinta e um doentes foram aleatorizados na proporção de 1:1 para receber placebo (n = 17) ou mavorixafor (n = 14) uma vez por dia durante 52 semanas. Os dados demográficos dos doentes e as características da doença no início do estudo são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Dados demográficos e características no início do estudo em doentes com síndrome de WHIM (estudo 1)

Dados demográficos e características da doença	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Dados demográficos		
Idade (anos) média (DP)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Faixa etária, n (%)	-	-
12 a < 18 anos	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 anos	7 (50,0)	9 (52,9)
Sexo, n (%)	-	-
Sexo masculino	5 (35,7)	8 (47,1)
Sexo feminino	9 (64,3)	9 (52,9)
Raça, n (%)	-	-
Caucasiana	13 (93)	16 (94)
Asiática	0	1 (6)
Outra	1 (7)	0
Características da doença		
Utilização de Ig no início do estudo, n (%)	-	-
Sim	6 (42,9)	8 (47,1)
Número absoluto de neutrófilos (ANC) médio no início do estudo (células/ μl) (DP)	155 (93,8)	281 (232,7)
Número absoluto de linfócitos (ALC) médio no início do estudo (células/ μl) (DP)	501 (204,8)	563 (199,1)

Abreviaturas: DP = desvio padrão; Ig = imunoglobulina.

Nota: as percentagens são calculadas com base no número de doentes tendo como denominador cada uma das características.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a melhoria do ANC medido pelo tempo médio (horas) acima do limiar de ANC (TAT_{ANC}) de 500 células/ μl , que foi avaliado num período de 24 horas, 4 vezes ao longo do estudo (a cada 3 meses durante 12 meses). Ao longo do período de 52 semanas, o TAT_{ANC} foi significativamente superior, do ponto de vista estatístico, em doentes tratados com mavorixafor em comparação com placebo. Ver Tabela 6 e Figura 1.

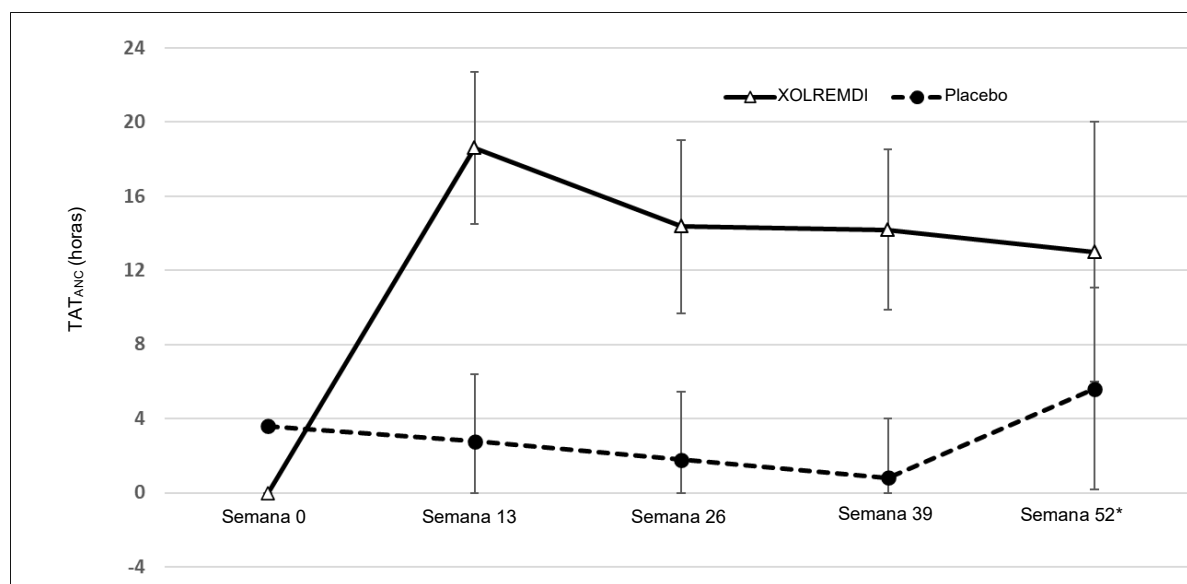
Tabela 6: Tempo médio (horas) acima do limiar de ANC (TAT_{ANC}) no estudo 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (horas)			
Início do estudo	Média (DP)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Resultados globais de MMRM	Média LS (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	Média LS, IC de 95%	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)
	Diferença em relação ao placebo:		
	Diferença na média LS (SE)	12,30 (2,5)	-
	Diferença na média LS, IC de 95%	(7,2, 17,4)	-
	Valor p^1	< 0,0001	-

Abreviaturas: ANC = número absoluto de neutrófilos; IC = intervalo de confiança; LS = mínimos quadrados; MMRM = medidas repetidas de modelo misto; DP = desvio padrão; SE = erro padrão; TAT = tempo acima do limiar de 500 células/ μ l.

[1] Os resultados baseiam-se numa análise MMRM com o tempo acima do limiar como variável dependente; tratamento, visita (semanas 13, 26, 39 e 52), tratamento \times visita, utilização de Ig (estratos de aleatorização) e tempo acima do limiar no início do estudo como covariáveis, e os doentes como efeito aleatório repetido.

Figura 1: TAT_{ANC} ao longo do tempo (horas) (média LS \pm IC de 95%) por grupo de tratamento (estudo 1)



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

Abreviaturas: ANC = número absoluto de neutrófilos; IC = intervalo de confiança; LS = mínimos quadrados; TAT = tempo total (horas) acima do limiar (500 células/ μ l) em 24 horas.

*Na semana 52, foi administrado mavorixafor a 3 dos 17 doentes que receberam placebo antes da medição do TAT quando entraram no período do estudo em regime aberto; um doente no grupo de mavorixafor não tomou mavorixafor. Todos os dados foram incluídos na análise ITT.

O principal parâmetro secundário de avaliação da eficácia foi a melhoria do ALC, medido pelo tempo médio (horas) acima do limiar de ALC (TAT_{ALC}) de 1000 células/ μ l num período de 24 horas. Ao longo do período de 52 semanas, o TAT_{ALC} foi significativamente superior, do ponto de vista estatístico, nos doentes tratados com mavorixafor em comparação com o placebo. Ver Tabela 7.

Tabela 7: Tempo médio (horas) acima do limiar de ALC (TAT_{ALC}) no estudo 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC} (horas)			
Início do estudo	Média (DP)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Resultados globais de MMRM	Média LS (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Média LS, IC de 95%	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)
	Diferença em relação ao placebo:		
	Diferença na média LS (SE)	11,3 (1,80)	-
	Diferença na média LS, IC de 95%	(7,5, 15,0)	-
	Valor p ¹	< 0,0001	-

Abreviaturas: ALC = número absoluto de linfócitos; IC = intervalo de confiança; LS = mínimos quadrados; MMRM = medidas repetidas de modelo misto; DP = desvio padrão; SE = erro padrão; TAT = tempo acima do limiar de 1000 células/ μ l.

^[1] Os resultados baseiam-se numa análise MMRM com o tempo acima do limiar como variável dependente; tratamento, visita (semanas 13, 26, 39 e 52), tratamento \times visita, utilização de Ig (estratos de aleatorização) e tempo acima do limiar no início do estudo como covariáveis, e os doentes como efeito aleatório repetido.

A eficácia de mavorixafor foi ainda avaliada em relação à pontuação total de infeção e à pontuação total de alteração das verrugas. Ao longo do período de tratamento de 52 semanas, a pontuação total de infeção ponderada por gravidade foi numericamente inferior nos doentes tratados com mavorixafor [LS média (SE) de 7,41 (2,805)] em comparação com doentes que receberam placebo [LS média (SE) de 12,27 (2,443)] com uma diferença média de -4,85 [IC de 95% (-12,57, 2,86)]. De igual modo, a taxa de infeção anualizada foi numericamente inferior em doentes tratados com mavorixafor [LS média (SE) de 1,7 (0,5)] em comparação com doentes que receberam placebo [LS média (SE) de 4,2 (0,7)] com um rácio de taxa de 0,417 [IC de 95% (0,220, 0,789)]. Não se registaram diferenças nas pontuações totais de alteração das verrugas entre os braços de tratamento com mavorixafor e placebo ao longo do período de 52 semanas.

Estudo de fase 2 (de apoio)

Numa fase 2 em regime aberto (estudo 2) em 8 doentes adultos com síndrome de WHIM, foi avaliada a farmacodinâmica de mavorixafor no intervalo de doses de 50 mg a 400 mg administrada por via oral uma vez por dia. Doses de 300 mg a 400 mg alcançaram aumentos sustentados de ANC \geq 600 células/ μ l e de ALC \geq 1000 células/ μ l.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xolremdi em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infeções e mielocatexia) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Outras informações

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de mavorixafor são apresentados como média geométrica (CV%) em adultos com síndrome de WHIM, salvo especificação em contrário. A C_{max} de mavorixafor no estado estacionário é de 3304 (58,6%) ng/ml e a AUC de 0 a 24 horas (AUC_{0-24 h}) é de 13 970 (58,4%) ng \times h/ml após a administração de 400 mg uma vez por dia.

Absorção

A mediana do tempo (intervalo) de mavorixafor para C_{max} (t_{max}) é de 2,8 horas (1,9 a 4 horas) na dose recomendada aprovada mais elevada.

Efeito dos alimentos

Refeição com alto teor de gordura: A C_{max} de mavorixafor diminuiu em 66% e a AUC diminuiu em 55% após a administração de uma dose única de Xolremdi 400 mg juntamente com uma refeição com alto teor de gordura (1000 calorias, 50% de gordura) a indivíduos saudáveis.

Refeição com baixo teor de gordura: A C_{max} de mavorixafor diminuiu em 55% e a AUC diminuiu em 51% após a administração de uma dose única de Xolremdi 400 mg com uma refeição com baixo teor de gordura (500 calorias, 25% de gordura) a indivíduos saudáveis. Além disso, observou-se uma C_{max} de mavorixafor 14% mais elevada e uma AUC 18% mais baixa após a administração de uma dose única de Xolremdi 400 mg com uma refeição com baixo teor de gordura a indivíduos saudáveis depois do jejum noturno, em comparação com jejum adicional de 4 horas após a dose de Xolremdi (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume de distribuição de mavorixafor é de 120 l/kg. *In vitro*, mavorixafor apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas a > 93%.

Biotransformação

A enzima CYP3A4 e, em menor grau, a enzima CYP2D6 são as principais responsáveis pelo metabolismo de mavorixafor.

Eliminação

A semivida terminal de mavorixafor foi de 82 h com uma depuração aparente de 62 l/h após administração de uma dose única de Xolremdi 400 mg a indivíduos saudáveis. Mavorixafor apresenta uma depuração aparente não linear, pelo menos, parcial; no entanto, não é clinicamente significativa na dose recomendada aprovada.

Após uma dose oral única de mavorixafor marcado radioativamente, 74,2% da dose administrada foi recuperada, dos quais 61,0% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e 13,2% (3% inalterada) foi recuperada na urina durante o período de recolha de 240 horas em indivíduos saudáveis.

Linearidade/não linearidade

Mavorixafor demonstra farmacocinética não linear com aumentos maiores que os proporcionais à dose na C_{max} e na AUC_{0-24h} num intervalo de dose de 50 mg (0,125 vezes a dose recomendada) a 400 mg. O estado estacionário de mavorixafor é alcançado após aproximadamente 9 a 12 dias em indivíduos saudáveis com a dose máxima recomendada aprovada.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

No estudo 2, os níveis médios de ANC para as doses de 50 mg a 200 mg mantiveram-se, em geral, abaixo do limiar de benefício clínico de 500 células/ μ l durante o intervalo posológico de 24 horas. Para 300 mg e 400 mg, os níveis médios de ANC subiram acima do limiar em aproximadamente 1 hora após a administração da dose e permaneceram acima ou no limiar durante todo o intervalo posológico. Foi necessária uma dose de mavorixafor de 300 mg/400 mg QD para alcançar $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l e $AUC_{ALC} \geq 1000/\mu$ l.

Estudos de interação medicamentosa

Para informação relativa a interações medicamentosas com outros medicamentos, ver secção 4.5.

Outros medicamentos: Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da cafeína (substrato da CYP1A2), losartan (substrato da CYP2C9), omeprazol (substrato da CYP2C19), furosemida (substrato de OAT1 e OAT3) e contraceptivos orais após o uso concomitante com mavorixafor.

Populações especiais

Compromisso hepático

Mavorixafor é metabolizado pelo fígado. O efeito do compromisso hepático moderado a grave na farmacocinética de mavorixafor não foi estudado (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A depuração renal é uma via de excreção menor para mavorixafor.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do mavorixafor em caso de compromisso renal ligeiro a moderado (CLcr de 30 a menos de 90 ml/min). A farmacocinética de mavorixafor não foi estudada em indivíduos com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (ver secção 4.2).

População idosa

Nos estudos clínicos de Xolremdi em doentes com síndrome de WHIM, 2 (5%) doentes tinham 65 ou mais anos de idade e nenhum doente tinha 75 ou mais anos de idade. Os estudos clínicos não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente da dos doentes mais jovens.

Raça/etnia

O efeito da raça/etnia na exposição sistémica ao mavorixafor é desconhecido.

Género

O efeito do género na exposição sistémica ao mavorixafor é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição comparáveis aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes: toxicidade testicular, hepatotoxicidade, degenerescência da retina e atrofia.

Genotoxicidade

O mavorixafor não foi genotóxico num ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (teste de Ames), num ensaio de aberração cromossómica em cultura de linfócitos humanos *in vitro* ou num ensaio de micronúcleos da medula óssea de ratos *in vivo*.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de reprodução animal com mavorixafor para avaliar os efeitos na reprodução e no desenvolvimento embriofetal. A sinalização de CXCR4/SDF-1 desempenha um papel importante no desenvolvimento embriofetal e placentário dos mamíferos. Em ratinhos, o CXCR4-/- "knockout" é embriofetal e causa múltiplas toxicidades do desenvolvimento, sobretudo nos sistemas hematopoiético, cardiovascular e nervoso. Os níveis de CXCR4/SDF-1 também desempenham um papel fundamental na estimulação da proliferação e da diferenciação dos trofoblastos necessárias para crescimento e função adequados da placenta em seres humanos. Com base no seu mecanismo de ação, Xolremdi pode causar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas.

O efeito de mavorixafor na fertilidade masculina ou feminina não foi estudado em estudos específicos de toxicologia reprodutiva.

Num estudo de 39 semanas com início de tratamento em cães jovens pré-púberes, foram observadas alterações testiculares de degenerescência/atrofia dos túbulos seminíferos, incluindo depleção de células estaminais espermatogónicas, em níveis de exposição equivalentes à exposição humana no MRHD; não foram observadas alterações semelhantes num estudo de 13 semanas em cães machos sexualmente maduros e num estudo de 26 semanas em cães jovens que abrangeu o período da puberdade. O mecanismo pelo qual o mavorixafor pode exercer este efeito é desconhecido, mas não se pode excluir uma relação com a ação farmacológica de mavorixafor. Não existem dados sobre a recuperação deste efeito.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Sílica coloidal anidra (E551)
Croscarmelose de sódio (E468)
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado (E3431(ii))
Celulose microcristalina (E460(i))
Laurilsulfato de sódio
Fumarato sódico de estearilo
Invólucro da cápsula

Indigotina (E132)
Gelatina (E441)
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Solução concentrada de amónia (E527)
Óxido de ferro preto (E172)
Álcool isopropílico
Álcool n-butílico
Propilenoglicol (E1520)
Verniz de goma-laca em etanol (E904)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a primeira abertura do frasco: 45 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco redondo branco em polietileno de alta densidade com fecho de segurança para crianças, de 38 mm, com rótulo. Cada frasco contém um excipiente posicionado entre a bobina de raio e a tampa.

Embalagens de 60, 90 ou 120 cápsulas duras.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Xolremdi em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve acordar com a respetiva Autoridade Nacional Competente o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional destina-se a reduzir o risco potencial de toxicidade embriofetal associada ao Xolremdi.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Xolremdi é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a prescrever Xolremdi tenham acesso ao seguinte pacote de materiais didáticos ou que lhes seja fornecido:

- Materiais didáticos para médicos

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Xolremdi é comercializado, todos os doentes/cuidadores que se espera que venham a utilizar Xolremdi recebam o seguinte material educacional:

- Cartão do doente

Materiais didáticos para médicos:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde
- **Guia para profissionais de saúde**
 - Xolremdi pode causar lesões embriofetais quando administrado a mulheres grávidas.
 - Xolremdi é contraindicado em mulheres grávidas.
 - O estado de gravidez de doentes do sexo feminino com potencial para engravidar e que estejam envolvidas em atividades com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de iniciar Xolremdi.
 - Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm de evitar engravidar usando um método contraceptivo eficaz (por exemplo, método de contraceção de barreira dupla) durante o tratamento com Xolremdi e por três semanas após a dose final.
 - Doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar têm de usar preservativos durante as relações sexuais enquanto tomarem Xolremdi e por, pelo menos, três semanas depois de pararem o tratamento.
 - O tratamento com Xolremdi deve ser descontinuado se uma doente estiver a planear engravidar ou se tiver engravidado.
 - Na embalagem do produto, é fornecido um cartão do doente; o profissional de saúde deve informar, antes do tratamento, as doentes do sexo feminino e os doentes do sexo masculino com parceira com potencial de engravidar sobre a finalidade e a importância do cartão do doente.
 - Em caso de gravidez, devem tomar-se as medidas apropriadas e a doente deve receber aconselhamento adequado de um especialista sobre as medidas possíveis.

O pacote informativo do doente:

- Folheto informativo
- Cartão do doente
- **Cartão do doente:**
 - Aviso para não tomar Xolremdi se estiver grávida. Xolremdi constitui um risco potencial para a sua criança.
 - Instruções para usar métodos contraceptivos de elevada eficácia (por exemplo, método de contraceção de barreira dupla) para mulheres com potencial para engravidar durante o tratamento com Xolremdi e por três semanas após a última dose.
 - Instruções para os doentes do sexo masculino usarem contraceção eficaz durante as relações sexuais com uma parceira com potencial para engravidar durante o tratamento com Xolremdi e por três semanas após a última dose.
 - Instruções para contactar imediatamente o profissional de saúde relevante em caso de suspeita de gravidez.
 - Instruções para leitura do folheto informativo para obter mais informações e orientações.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): A fim de investigar a segurança e a eficácia a longo prazo do mavorixafor no tratamento da síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infeções e mielocatexia) para aumentar o número de neutrófilos e linfócitos maduros circulantes em doentes com 12 ou mais anos de idade, o titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo não intervencional com base no registo de doentes recolhendo os parâmetros de avaliação de segurança e de eficácia.	Anualmente (no âmbito da reavaliação anual)
A fim de garantir a monitorização adequada da segurança e eficácia de mavorixafor no tratamento da síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infeções e mielocatexia) em doentes com 12 ou mais anos de idade para aumentar o número de neutrófilos e linfócitos maduros circulantes, o titular da AIM deve fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e à eficácia de mavorixafor.	Anualmente (no âmbito da reavaliação anual)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xolremdi 100 mg cápsulas duras
mavorixafor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula dura contém 100 mg de mavorixafor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula dura

60 cápsulas duras
90 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Depois de aberto, utilizar no prazo de 45 dias.
Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2017/001 60 cápsulas duras
EU/1/26/2017/002 90 cápsulas duras
EU/1/26/2017/003 120 cápsulas duras

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Xolremdi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xolremdi 100 mg cápsulas duras
mavorixafor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula dura contém 100 mg de mavorixafor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula dura

60 cápsulas duras
90 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Depois de aberto, utilizar no prazo de 45 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2017/001 60 cápsulas duras
EU/1/26/2017/002 90 cápsulas duras
EU/1/26/2017/003 120 cápsulas duras

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO CARTÃO DO DOENTE

Cartão do doente para Xolremdi (mavorixafor)

GRAVIDEZ E CONTRACEÇÃO

Este cartão tem informações importantes sobre Xolremdi.

- Não tome Xolremdi se estiver grávida ou pensa que possa estar grávida, pois poderão causar lesões no bebé ainda por nascer.
- Se houver a possibilidade de engravidar, tem de usar um método contraceptivo de elevada eficácia (por exemplo, barreira dupla) enquanto tomar Xolremdi e por três semanas após a sua última dose.
- Se for um doente do sexo masculino e a sua parceira tiver possibilidade de engravidar, tem de usar um preservativo enquanto tomar Xolremdi e por três semanas após a sua última dose.
- Se pensar que pode estar grávida, ou se a sua parceira pensar que pode estar grávida, contacte imediatamente o médico.

Leia atentamente o folheto informativo, pois contém informação importante.

Caso tenha questões sobre Xolremdi, fale com o seu médico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xolremdi 100 mg cápsulas duras mavorixafor

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- No interior da embalagem encontrará um cartão do doente que deve ler atentamente.

O que contém este folheto:

1. O que é Xolremdi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xolremdi
3. Como tomar Xolremdi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xolremdi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xolremdi e para que é utilizado

Xolremdi contém a substância ativa mavorixafor. Mavorixafor pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como outros imunoestimulantes.

Xolremdi é utilizado para tratar a síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infeções e mielocatexia) em doentes com 12 ou mais anos de idade.

A hipogamaglobulinemia é uma doença na qual o nível de anticorpos é baixo. A mielocatexia é uma doença na qual o organismo não consegue libertar células sanguíneas maduras da medula óssea.

A síndrome de WHIM é uma doença hereditária causada por mutações (alterações) nos genes de uma pessoa que afetam o sistema imunitário e torna mais difícil o combate às infeções pelo corpo.

Xolremdi é utilizado em doentes com síndrome de WHIM causada por uma alteração no gene *CXCR4*.

A substância ativa do Xolremdi, mavorixafor, atua aumentando o movimento das células imunitárias a partir da medula óssea para o sangue. O aumento do número de células imunitárias no sangue diminui o risco de infeção nos doentes com síndrome de WHIM.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xolremdi

Não tome Xolremdi

- se tem alergia ao mavorixafor ou a qualquer outro ingrediente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida.

- se estiver a tomar medicamentos que são degradados no organismo por uma enzima hepática (proteína) conhecida como CYP2D6, tais como medicamentos para:
 - o aliviar a tosse (como codeína, dextrometorfano);
 - o tratar a dor (como codeína, tramadol).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xolremdi, se

- está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.
- tem fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc (atividade elétrica anormal do coração que afeta o seu ritmo), tais como:
 - o hipocaliemia (níveis baixos de potássio no sangue),
 - o insuficiência cardíaca congestiva (quando o coração não bombeia o sangue tão bem quanto deveria)
 - o síndrome do QT longo (ritmo do coração que causa batimentos do coração rápidos e caóticos), ou a tomar medicamentos que possam causar prolongamento do QTc ou que aumentem os níveis de Xolremdi no sangue (ver "Outros medicamentos e Xolremdi").

Isto pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis graves que afetam a atividade elétrica do coração, tais como *Torsades de Pointes* (atividade elétrica anormal do coração com perturbação do ritmo que apresenta risco de vida), arritmias graves (batimentos do coração anormais ou irregulares) e morte súbita. Neste caso, o seu médico corrigirá qualquer fator de risco modificável do prolongamento do intervalo QTc e verificará a atividade elétrica do seu coração antes e durante o tratamento com Xolremdi, podendo decidir administrar-lhe uma dose mais baixa ou aconselhá-lo a não tomar Xolremdi.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 12 anos. Não foi estudado nestes doentes.

Não dê este medicamento a crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos, porque não se sabe se é seguro. Não dê este medicamento a crianças com menos de 2 anos de idade, pois pode causar defeitos do desenvolvimento.

Outros medicamentos e Xolremdi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos e suplementos **não devem ser tomados juntamente com Xolremdi**, pois podem reduzir a eficácia de Xolremdi ao diminuir a sua quantidade no sangue. Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xolremdi se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos para:

- tratar a ansiedade e a depressão (**hipericão**);
- tratar o cancro (tais como **apalutamina, enzalutamida, mitotano**);
- tratar convulsões e outras doenças (tais como **carbamazepina, fenitoína, fenobarbital**);
- tratar infeções (**rifampicina**, apenas quando utilizada durante ≥ 5 dias).

Os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Xolremdi ao aumentar a sua quantidade no sangue:

- medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas (tais como **fluconazol, itraconazol, cetoconazol**);
- antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas (tais como **claritromicina, eritromicina**);
- medicamentos utilizados para tratar a depressão (tais como **nefazodona**);
- medicamentos utilizados para tratar problemas do coração (tais como **amiodarona, diltiazem, verapamilo**).

Xolremdi pode aumentar os efeitos indesejáveis dos seguintes medicamentos ao aumentar a sua quantidade no sangue:

- medicamentos utilizados para aliviar alergias (tais como **fexofenadina**);
- medicamentos utilizados para tratar doenças do sangue (tais como **dabigatrano etexilato, edoxabano**);
- medicamentos para tratar infeções virais (tais como **telaprevir**);
- medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH e SIDA (tais como **atazanavir**);
- medicamentos para tratar o cancro (tais como **ribociclib, ceritinib, everolimus**);
- antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas (tais como **telitromicina**);
- medicamentos para tratar a ansiedade ou perturbações do sono (tais como **midazolam, alprazolam**);
- um medicamento utilizado para tratar uma doença do coração (**digoxina**).

Xolremdi pode reduzir a eficácia dos seguintes medicamentos ao diminuir a sua quantidade no sangue:

- **metformina**, um medicamento utilizado para tratar a diabetes.

Os medicamentos seguintes podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis graves que afetam a atividade elétrica do coração quando tomados com Xolremdi:

- medicamentos utilizados para tratar os batimentos do coração irregulares (tais como **amiodarona, disopiramida, procaínamida**).
- outros medicamentos que afetam a atividade elétrica do coração (tais como **cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil, pimozida e ondansetron intravenoso**).

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xolremdi se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos listados acima.

Xolremdi com alimentos e bebidas

Deve evitar comer ou beber produtos com toranja, uma vez que a toranja pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis do Xolremdi.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não tome este medicamento se estiver grávida, pois prevê-se que seja prejudicial para o bebé ainda por nascer. Deve ter um teste de gravidez negativo antes de iniciar o tratamento.

Existem poucos ou nenhuns dados sobre a sua utilização durante a gravidez. Com base no seu modo de ação, este medicamento pode prejudicar o bebé ainda por nascer.

Contraceção feminina e masculina

Dentro da sua embalagem de Xolremdi encontrará um cartão do doente que deve ler atentamente.

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de usar um método contraceutivo de elevada eficácia (por exemplo, método de contraceção de barreira dupla, como preservativo e diafragma) durante o tratamento com Xolremdi e por três semanas após a última dose. O seu médico pode aconselhá-la sobre os métodos de contraceção adequados. Se engravidar durante o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Se for homem, tem de usar preservativo quando tiver relações sexuais com uma parceira que possa engravidar enquanto estiver a tomar Xolremdi e até três semanas após a última dose. Tem de informar o seu médico se a sua parceira engravidar.

Amamentação

Xolremdi não foi estudado em mulheres a amamentar. Não se sabe se Xolremdi passa para o leite materno. Não se pode excluir um risco para os bebês.

Se estiver a amamentar ou a planear amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá discutir o(s) risco(s) potencial(ais) do tratamento com Xolremdi enquanto estiver a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre o efeito de Xolremdi na fertilidade masculina ou feminina. Com base em estudos em animais, Xolremdi pode reduzir a fertilidade nos homens. Deve falar com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Xolremdi pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se tiver tonturas ou desmaios, não conduza nem utilize máquinas até se sentir melhor.

Xolremdi contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula dura, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Xolremdi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Xolremdi é:

- Para doentes com peso **superior a 50 kg**: 400 mg (quatro cápsulas de 100 mg) por via oral, pelo menos 30 minutos antes do pequeno-almoço, com o estômago vazio, depois do jejum noturno.
- Para doentes com peso **igual ou inferior a 50 kg**: 300 mg (três cápsulas de 100 mg) por via oral, pelo menos 30 minutos antes do pequeno-almoço, com o estômago vazio, depois do jejum noturno.

O seu médico pode dizer-lhe para tomar uma dose mais baixa se estiver a tomar outros medicamentos que possam causar efeitos indesejáveis graves quando tomados em conjunto com Xolremdi.

As cápsulas de Xolremdi devem ser engolidas inteiras e não devem ser abertas, partidas ou mastigadas.

Utilização em crianças e adolescentes

Xolremdi destina-se a ser utilizado em doentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Não dê este medicamento a crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos, porque não se sabe se é seguro.

Não dê este medicamento a crianças com menos de 2 anos de idade, pois pode causar defeitos do desenvolvimento.

Se tomar mais Xolremdi do que deveria

Se tomou acidentalmente mais Xolremdi do que deveria, pare de tomar este medicamento e informe imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Xolremdi

Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento de manhã, ignore a dose desse dia e tome a próxima dose na manhã seguinte, como previsto. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Xolremdi

O seu médico deve determinar durante quanto tempo deve tomar Xolremdi, e quando o tratamento pode ser interrompido. Não pare de tomar o seu medicamento até que o seu médico o aconselhe a fazê-lo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensação de enjoo (náuseas)
- Dor na barriga (abdominal)
- Indigestão (dispepsia)
- Diarreia
- Vômitos
- Cefaleia
- Erupção cutânea, incluindo erupção cutânea com pequenas manchas planas e descoloridas (erupção macular), erupção cutânea com comichão (erupção pruriginosa) e erupção cutânea com pequenas elevações (erupção papular)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Tonturas
- Desmaio (síncope)
- Hemorragia nasal (epistaxe)
- Pele seca
- Manchas vermelhas e descamativas na pele, acompanhadas de comichão e desconforto (dermatite psoríase)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xolremdi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior após a data de EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a primeira abertura do frasco, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 45 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xolremdi

- A substância ativa é mavorixafor. Cada cápsula dura contém 100 mg de mavorixafor.
- Os outros ingredientes são:
Conteúdo da cápsula: sílica coloidal anidra (E551), croscarmelose sódica (E468), hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado (E3431 (ii)), celulose microcristalina (E460 (i)), lauril sulfato de sódio e fumarato sódico de estearilo. Ver secção 2 "Xolremdi contém sódio".
Invólucro da cápsula: indigotina (E132), gelatina (E441) e dióxido de titânio (E171).
Tinta de impressão: solução concentrada de amónia (E527), óxido de ferro preto (E172), álcool isopropílico, álcool n-butílico, propilenoglicol (E1520) e verniz de goma-laca em etanol (E904).

Qual o aspeto de Xolremdi e conteúdo da embalagem

Xolremdi 100 mg é fornecido sob a forma de uma cápsula dura (cápsula), branca opaca, com uma tampa azul-clara. O corpo branco da cápsula tem a inscrição "100 mg" a tinta preta e a tampa azul-clara da cápsula tem a inscrição "MX4" a tinta preta.

Xolremdi é acondicionado num frasco redondo branco, de polietileno de alta densidade, com fecho de segurança para crianças, com exsicante integrado e rótulo. O frasco contém 60, 90 ou 120 cápsulas duras.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais". Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADOS(AS) PELA
AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.