

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Holremdi 100 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg мавориксафор (mavoxifafor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Непрозрачни твърди желатинови капсули размер 1 (дължина приблизително 19,4 mm) с бяло тяло и светлосиньо капаче. Върху бялото тяло на капсулата е отпечатано „100 mg“ с черно мастило, а върху светлосиньото капаче на капсулата е отпечатано „MX4“ с черно мастило.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Holremdi е показан при пациенти на възраст 12 години и повече за лечение на WHIM синдром (брадавици, хипогамаглобулинемия, инфекции и миелокатексис) за увеличаване на броя на зрелите неутрофили и лимфоцитите в кръвообращението.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва само от лекари специалисти с опит в диагностицирането или лечението на имунни дефицити.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е:

- При тегло над 50 kg: 400 mg (четири капсули по 100 mg) перорално веднъж дневно на празен стомах без прием на храна през нощта и най-малко 30 минути преди хранене.
- При тегло по-малко от или равно на 50 kg: 300 mg (три капсули по 100 mg) перорално веднъж дневно на празен стомах без прием на храна през нощта и най-малко 30 минути преди хранене.

#### *Пропусната доза*

Ако се пропусне доза, следващата доза трябва да се приеме според графика. Пациентът не трябва да взема двойна доза, за да компенсира пропуснатата доза.

## Промени на дозата

### Съпътстващо приложение на Xolremdi със силни или умерени инхибитори на CYP3A4

Когато се използва съпътстващо със силен инхибитор на CYP3A4, дневната доза трябва да се намали на 200 mg.

Когато се използва съпътстващо с умерен инхибитор на CYP3A4, за нежелани реакции на Xolremdi, които могат да бъдат свързани с повишаване на експозицията на мавориксафор, трябва да се проследява по-често (вж. точка 4.5), а дневната доза Xolremdi трябва да се намалява постепенно със 100 mg, според клиничната необходимост, но не до доза по-малка от 200 mg.

### Съпътстващо приложение на Xolremdi с инхибитори на P-gp

Когато се използва съпътстващо с инхибитор на P-gp, за нежелани реакции на Xolremdi, които могат да бъдат свързани с повишаване на експозицията на мавориксафор, трябва да се проследява по-често (вж. точка 4.5), а дневната доза Xolremdi трябва да се намалява постепенно със 100 mg, според клиничната необходимост, но не до доза по-малка от 200 mg.

## Специални популации

### Риск от удължаване на QTc интервала

При пациенти с рискови фактори за удължаване на QTc интервала и/или при съпътстващо приложение с лекарствен продукт с известен потенциал за удължаване на QTc интервала е необходима оценка и проследяване на QTc интервала (вж. точка 4.4). Ако е необходимо намаляване на дозата, дневната доза трябва да се намалява постепенно със 100 mg, но не до доза по-малка от 200 mg. Може да се наложи преустановяване на приема на Xolremdi (вж. точка 4.4).

### Старческа възраст

Има ограничени данни за пациенти на възраст 65 години и повече.

### Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на Xolremdi не са установени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 15 до по-малко от 30 ml/min) или терминален стадий на бъбречна болест (креатининов клирънс по-малко от 15 ml/min). Не се препоръчва приложение на Xolremdi при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min, включително при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

### Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Xolremdi не са установени при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (скор по скалата на ChildPugh  $\geq 7$ ). Xolremdi не се препоръчва за употреба при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане.

## Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Xolremdi при деца на възраст от 2 до 11 години все още не са установени. Липсват данни.

Xolremdi не трябва да се използва при деца на възраст  $< 2$  години, тъй като експозицията на мавориксафор може да причини дефекти в развитието (вж. точка 5.3).

## Начин на приложение

Xolremdi е за перорално приложение.

Капсулата трябва да се приема на празен стомах без прием на храна през нощта и най-малко 30 минути преди хранене. Вижте точка 5.2.

Капсулите трябва да се поглъщат цели и не трябва да се отварят, чупят или дъвчат, за да се гарантират ефикасността и стабилността на продукта.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP2D6 (напр. декстрометорфан, кодеин, трамадол) (вж. точка 4.5).

По време на бременност (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.3).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Репродуктивна токсичност

Въз основа на своя механизъм на действие мавориксафор може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена (вж. точки 4.3, 4.6 и 5.3).

При пациентки с детероден потенциал, които е възможно да забременеят, трябва да се провери статусът по отношение на бременност преди започване на лечение с Xolremdi. Пациентките с детероден потенциал трябва да избягват забременяване, като използват ефективен метод за контрацепция (напр. двойнобарьерна контрацепция) по време на лечение с Xolremdi и в продължение на три седмици след последната доза (вж. точки 4.6 и 5.3).

Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват презервативи по време на полов акт, докато приемат Xolremdi и най-малко три седмици след спиране на лечението.

Ако по време на бременност е възникнала експозиция на мавориксафор, пациентката трябва незабавно да се свърже със своя лекар и лечението с мавориксафор да се преустанови.

За да се помогне на медицинските специалисти (МС) и пациентите да сведат до минимум потенциалния риск от ембриофетална токсичност, на МС с опит в лечението на WHIM синдром ще бъде раздадено ръководство за МС, а в опаковката на продукта ще бъде предоставена карта на пациента.

#### Удължаване на QTc интервала

Мавориксафор причинява зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала (вж. точка 5.1). Съпътстващото приложение на Xolremdi с други продукти, които удължават QTc интервала, може да доведе до по-голямо удължаване на QTc интервала и нежелани реакции, свързани с удължаване на QTc интервала, включително torsade de pointes, други сериозни аритмии и внезапна смърт.

Всички рискови фактори за удължаване на QTc интервала, които могат да бъдат променени, трябва да бъдат коригирани, а QTc интервалът трябва да се оцени на изходно ниво и да се следи по време на лечението, както е клинично показано при пациенти с рискови фактори за удължаване на QTc интервала (напр. застойна сърдечна недостатъчност, синдром на удължен QT интервал, хипокалиемия) или приемащи съпътстващи лекарствени продукти, които увеличават експозицията на мавориксафор и/или активни вещества с известен потенциал за

удължаване на QTc интервала. Може да се наложи намаляване на дозата на Xolremdi (вж. точка 4.2).

#### Пациенти без потвърдени варианти на гена CXCR4

Ефикасността и безопасността на Xolremdi не са установени при пациенти с WHIM синдром, които не са носители на патогенни варианти на CXCR4.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Информацията за лекарствените взаимодействия на Xolremdi с потенциални съпътстващи лекарствени продукти е обобщена в Таблица 1, Таблица 2 и Таблица 3.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

**Таблица 1: Ефект на Xolremdi върху други лекарствени продукти (примерите включват, но не се ограничават до)**

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарството. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Препоръка относно едновременно приложение с Xolremdi
<b>Субстрати на CYP2D6</b>		
напр. декстрометорфан, кодеин, трамадол	<i>Декстрометорфан</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> 6,5 пъти (от 5,1 до 8,3) ↑ AUC 9 пъти (от 6,5 до 12,3)	Мавориксафор е инхибитор на CYP2D6. Съпътстващото приложение на Xolremdi с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP2D6, е противопоказана (вж. точка 4.3). След прекратяване на приема на мавориксафор инхибиторният ефект върху CYP2D6 може да продължи; преди започване на лечение с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP2D6, трябва да се обмисли период на очистване в продължение на приблизително 30 дни (съответстващ на 9 полуживота).
<b>Субстрати на CYP3A4</b>		
напр. мидазолам, алпразолам, еверолимус, телитромицин, телапревир, церитиниб, рибоциклиб, атазанавир	<i>Мидазолам</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> 1,1 пъти (от 1,0 до 1,3) ↑ AUC 1,7 пъти (от 1,4 до 2,1)	Мавориксафор е инхибитор на CYP3A4. Когато се използва съпътстващо със субстрати на CYP3A4, при които минимални промени в концентрацията на субстрата могат да доведат до сериозни нежелани реакции, за нежелани реакции, свързани със субстрата на CYP3A4, трябва да се проследява по-често.

<b>Субстрати на P-гр</b>		
дигоксин	<i>Дигоксин</i> <sup>В</sup> ↑ C <sub>max</sub> 1,5 пъти (от 1,3 до 1,8) ↑ AUC 1,6 пъти (от 1,4 до 1,9)	Когато Xolremdi се използва съпътстващо с дигоксин, серумните концентрации на дигоксин трябва да се измерят преди започване на съпътстващо приложение на Xolremdi и проследяването на серумните концентрации на дигоксин трябва да продължи, както е препоръчано в КХП на дигоксин.
<i>Други субстрати на P-гр</i> напр. дабигатран етексилат, едоксабан, фексофенадин	Взаимодействието не е проучвано.	Когато Xolremdi се използва съпътстващо с други субстрати на P-гр, при които минимални промени в концентрацията на субстрата могат да доведат до сериозни нежелани реакции, за нежелани реакции, свързани със субстрата на P-гр, трябва да се проследява по-често.
<b>Субстрати на OCT2/MATE1</b>		
метформин	<i>Метформин</i> <sup>Г</sup> ↓ C <sub>max</sub> с 35% (от 17 до 49%) ↓ AUC с 35% (от 20 до 47%)	Следете гликемичния контрол и коригирайте дозата на метформин, ако е необходимо. Мавориксафор може да намали средната C <sub>max</sub> и AUC на метформин, което може да намали ефективността на метформин. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен.

<sup>а</sup> Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави участници.

<sup>б</sup> Съпътстващо приложение с Xolremdi 400 mg

<sup>в</sup> Съпътстващо приложение на единична перорална доза коктейл от субстрати на транспортери, съдържащ 0,25 mg дигоксин, с Xolremdi, прилаган до достигане на стационарно състояние (400 mg/ден).

<sup>г</sup> Съпътстващо приложение на единична перорална доза коктейл от субстрати на транспортери, съдържащ 10 mg метформин, с Xolremdi, прилаган до достигане на стационарно състояние (400 mg/ден).

**Таблица 2: Ефект на други лекарствени продукти върху Xolremdi (примерите включват, но не се ограничават до)**

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарството. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>а</sup>	Препоръка относно едновременно приложение с Xolremdi
<b>Индуктори на CYP3A4</b> напр. апалутаид, карбамазепин, ензалутаид, митотан, фенитоин, рифампицин, фенобарбитал, жълт кантарион	Взаимодействието не е проучвано.  <i>Очаквано:</i> ↓ C <sub>max</sub> на мавориксафор ↓ AUC на мавориксафор	Мавориксафор е субстрат на CYP3A4. Очаква се съпътстващото приложение със силен индуктор на CYP3A4 да понижи концентрацията на мавориксафор, което може да намали терапевтичния ефект на Xolremdi. Не се препоръчва съпътстващо приложение.

<b>Силни или умерени инхибитори на CYP3A4</b>		
напр. итраконазол, амиодарон, дилтиазем, флуконазол, кетоконазол, кларитромицин, еритромицин, нефазодон.	Итраконазол <sup>б</sup> ↑ експозицията на мавориксафор приблизително 2 пъти  <i>Очаквано:</i> ↑ C <sub>max</sub> на мавориксафор ↑ AUC на мавориксафор	Мавориксафор е субстрат на CYP3A4. Очаква се съпътстващото приложение със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 да повиши експозицията на мавориксафор, което може да увеличи риска от нежелани реакции.  Когато се използва със силен инхибитор на CYP3A4, дневната доза трябва да се намали до 200 mg (вж. точка 4.2). Когато се използва с умерен инхибитор на CYP3A4, за нежелани реакции трябва да се проследява по-често и дневната доза трябва да се намалява постепенно на стъпки по 100 mg, според клиничната необходимост, но не до доза по-малка от 200 mg (вж. точка 4.2).
<b>Инхибитори на P-gp</b>		
итраконазол (200 mg), верапамил	Итраконазол <sup>б</sup> ↑ експозицията на мавориксафор приблизително 2 пъти  <i>Очаквано:</i> ↑ C <sub>max</sub> на мавориксафор ↑ AUC на мавориксафор	Мавориксафор е субстрат на P-gp. Когато Xolremdi се използва съпътстващо с инхибитори на P-gp, за нежелани реакции на Xolremdi, които могат да бъдат свързани с повишаване на експозицията на мавориксафор, трябва да се проследява по-често и дневната доза Xolremdi трябва да се намалява постепенно на стъпки по 100 mg, според клиничната необходимост, но не до доза по-малка от 200 mg (вж. точка 4.2).

<sup>a</sup> Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави участници.

<sup>б</sup> Съпътстващо приложение на Xolremdi 200 mg с 200 mg итраконазол.

**Таблица 3: Взаимодействие на антиаритмични лекарствени продукти и други лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала**

Лекарствен продукт по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарството. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Препоръка относно едновременно приложение с Xolremdi
Антиаритмични лекарствени продукти (включително, но не само, амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол)  Други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (включително, но не само, хлорохин, халофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин,	Взаимодействието не е проучвано.  Очаква се удължаване на QTc интервала	Xolremdi причинява зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала. Съпътстващото приложение на Xolremdi с други продукти, които са свързани с удължаване на QTc интервала, може да доведе до удължаване на QTc интервала (вж. точки 4.4 и 5.1).  Когато се използва съпътстващо с лекарствен продукт с известен потенциал за удължаване на QTc интервала, е необходима оценка и проследяване на QTc интервала (вж. точки 4.2 и 4.4). Ако е необходимо

левофлоксацин, азитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и интравенозен ондансетрон)		намалвяване на дозата, дневната доза трябва да се намалвява постепенно на стъпки по 100 mg, но не до доза по-малка от 200 mg. Може да се наложи преустановвяване на приема на Xolremdi (вж. точки 4.2 и 4.4).
---	--	--

### Храна

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват консумацията на продукти с грейпфрут, тъй като грейпфрутът е силен инхибитор на CYP3A4 и може да увеличи риска от нежелани реакции на Xolremdi.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

При пациентки с детероден потенциал, които е възможно да забременият, трябва да се провери статусът по отношение на бременност преди започване на лечение с Xolremdi. Пациентките с детероден потенциал трябва да избягват забременяване, като използват ефективен метод за контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция) по време на лечение с Xolremdi и в продължение на три седмици след последната доза (вж. точка 4.4).

Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват презервативи по време на полов акт, докато приемат Xolremdi и най-малко три седмици след спиране на лечението.

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на мавориксафор при бременни жени.

На базата на своя механизъм на действие мавориксафор може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

Xolremdi е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Ако по време на бременност е възникнала експозиция на мавориксафор, пациентката трябва незабавно да се свърже със своя лекар и лечението с мавориксафор да се преустанови.

### Кърмене

Мавориксафор не е проучван при кърмачки. Не е известно дали мавориксафор/съответните метаболити се екскретират в кърмата и млякото при животни.

Не може да се изключи риск за кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечението и в продължение на три седмици след последната доза или да се преустанови терапията с Xolremdi, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Xolremdi за жената.

### Фертилитет

Ефектът на мавориксафор върху фертилитета при хора е неизвестен. Ефектът на мавориксафор върху мъжкия или женския фертилитет не е проучван специално в репродуктивни токсикологични проучвания. При проучванията за хронична токсичност при многократно прилагане, в едно проучване, в което лечение е започнато при млади кучета в предпубертетна

възраст, са наблюдавани промени в тестисите. Значението на тези находки за пациенти от мъжки пол не е известно (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Xolremdi може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако получат нежелани реакции от страна на нервната система.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Данните за безопасност, описани по-долу, отразяват експозицията при 38 пациенти с WHIM синдром, лекувани с мавориксафор с диапазон на продължителност на лечението от по-малко от 6 месеца (7 пациенти) до 4 години (7 пациенти), с медиана на продължителност на експозицията 2 години. Най-често наблюдаваните нежелани реакции, от всякаква степен, са стомашно-чревни ефекти [гадене (21,1%), диария (18,4%), повръщане (13,2%), диспепсия (10,5%), коремна болка (10,5%)], обрив (13,2%) и главоболие (10,5%).

Стомашно-чревни ефекти могат да се появят след започване на Xolremdi; тези реакции обикновено отшумяват в рамките на първите 3 месеца, дори ако приемът на Xolremdi продължи.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания с мавориксафор, са изброени по-долу в Таблица 4. Те включват две клинични изпитвания, в които 38 пациенти с WHIM синдром са лекувани с мавориксафор.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 4 според системно-органен клас и честота по MedDRA. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 4: Нежелани реакции**

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Чести
	Синкоп	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много чести
	Диария	Много чести
	Диспепсия	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Повръщане	Много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив*	Много чести
	Суха кожа	Чести
	Псориазиформен дерматит	Чести

\*следното групиране съдържа следните предпочитани термини по MedDRA:

Обрив: макулозен обрив, сърбящ обрив, папулозен обрив

## Педиатрична популация

В основното проучване фаза 3 Х4Р-001-103 7 от 14 пациенти, лекувани с мавориксафор, са на възраст от 12 до < 18 години. Нито един пациент във фаза 2 на проучването Х4Р-001-МККА не е бил на възраст под 18 години.

Профилът на безопасност при пациенти на възраст от 12 до < 18 години е подобен на наблюденията в общата популация, включваща възрастни и юноши.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Няма специфичен антидот или терапевтична интервенция за подобряване на елиминирането на мавориксафор. В случай на предозиране се препоръчва спиране на лечението и започване на симптоматично поддържащо лечение, както е клинично показано.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имуностимуланти, други имуностимуланти, АТС код: L03AX24

#### Механизъм на действие

Мавориксафор е антагонист на СХС хемокиновия рецептор 4 (CXCR4), който блокира свързването на лиганда на CXCR4, стромално-произведен фактор-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ )/СХС хемокинов лиганд 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 играе роля в миграцията и насочването на левкоцитите към и от костномозъчния компартимент. Мутациите за повишаване на функцията в гена на CXCR4 рецептора, които се срещат при пациенти с WHIM синдром, водят до повишена чувствителност към CXCL12 и задържане на левкоцити в костния мозък. Мавориксафор инхибира отговора към CXCL12 както при див тип, така и при мутирани варианти на CXCR4, свързани с WHIM синдром. Лечението с мавориксафор води до повишена мобилизация на неутрофили, лимфоцити и моноцити от костния мозък в периферното кръвообращение.

#### Фармакодинамични ефекти

Абсолютният брой неутрофили (ANC) и абсолютният брой лимфоцити (ALC) достигат пик 4 часа след приложение на Xolremdi и се връщат към изходното ниво в рамките на 24 часа след приложението. При дози мавориксафор от 50 mg (0,125 пъти максималната препоръчителна доза) до 400 mg веднъж дневно по-високата експозиция на мавориксафор в стационарно състояние се свързва с по-дълго средно време (часове) над прага на ANC (TAT<sub>ANC</sub>) 500 клетки/ $\mu$ l и по-дълго средно време (часове) над прага на ALC (TAT<sub>ALC</sub>) 1 000 клетки/ $\mu$ l за период от 24 часа.

#### Сърдечна електрофизиология

В проучване за QT максималното средно удължаване на QTc интервала е 15,6 ms (горна граница на 90% доверителен интервал = 19,8 ms) след приложение на Xolremdi 800 mg (2 пъти максималната препоръчителна доза) при здрави доброволци. Вижте точка 4.4.

## Клинична ефикасност и безопасност

Xolremdi е оценен в две клинични проучвания. Проучване Х4Р-001-103 (наричано по-нататък „проучване 1“) е основно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза 3 при възрастни и юноши (на възраст 12 години и повече) с WHIM синдром. Проучване Х4Р-001-МККА (наричано по-нататък „проучване 2“) е поддържащо отворено проучване фаза 2 при възрастни пациенти с WHIM синдром.

### *Проучване фаза 3 (основно)*

Ефикасността на Xolremdi при възрастни и юноши на възраст от 12 до < 18 години с WHIM синдром е оценена в 52-седмичния, рандомизиран, двойносляп, плацебо-контролиран период на проучване 1. Всички включени пациенти имат генотипно потвърден вариант на CXCR4, съответстващ на WHIM синдром, и потвърден ANC  $\leq 400$  клетки/ $\mu\text{l}$ . Мавориксафор 400 mg се прилага перорално веднъж дневно на възрастни и юноши с тегло > 50 kg и 200 mg веднъж дневно на юноши с тегло  $\leq 50$  kg. На пациентите е разрешено да продължат (но не и да започнат) имуноглобулинова терапия при същата доза. Употребата на други антагонисти на CXCR4 или гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) не се разрешава.

Тридесет и един пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават плацебо (n = 17) или мавориксафор (n = 14) веднъж дневно в продължение на 52 седмици. Демографските данни на пациентите и характеристиките на заболяването са показани в Таблица 5.

**Таблица 5: Демографски данни на изходно ниво и характеристики на заболяването на изходно ниво при пациенти с WHIM синдром (проучване 1)**

Демографски данни и характеристики на заболяването	Xolremdi (N = 14)	Плацебо (N = 17)
<b>Демографски данни</b>		
Средна възраст (години) (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Възрастова група, n (%)	-	-
от 12 до < 18 години	7 (50,0)	8 (47,1)
$\geq 18$ години	7 (50,0)	9 (52,9)
Пол, n (%)	-	-
Мъже	5 (35,7)	8 (47,1)
Жени	9 (64,3)	9 (52,9)
Раса, n (%)	-	-
Бели	13 (93)	16 (94)
Азиатци	0	1 (6)
Други	1 (7)	0
<b>Характеристики на заболяването</b>		
Използване на Ig на изходно ниво, n (%)	-	-
Да	6 (42,9)	8 (47,1)
Среден абсолютен брой неутрофили (ANC) на изходно ниво (клетки/ $\mu\text{l}$ ) средно (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Среден абсолютен брой лимфоцити (ALC) на изходно ниво (клетки/ $\mu\text{l}$ ) средно (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Съкращения: SD = стандартно отклонение; Ig = имуноглобулин.

Забележка: Процентите са изчислени въз основа на броя на пациентите в рамките на всяка характеристика като знаменател.

Първичната крайна точка за ефикасност е подобрението в ANC, измерено чрез средното време (часове) над прага на ANC ( $TAT_{ANC}$ ) 500 клетки/ $\mu\text{l}$ , което е оценено за 24-часов период 4 пъти по време на проучването (на всеки 3 месеца в продължение на 12 месеца). През 52-седмичния период  $TAT_{ANC}$  е статистически значимо по-дълго при пациенти, лекувани с мавориксафор, в сравнение с плацебо. Вижте Таблица 6 и Фигура 1.

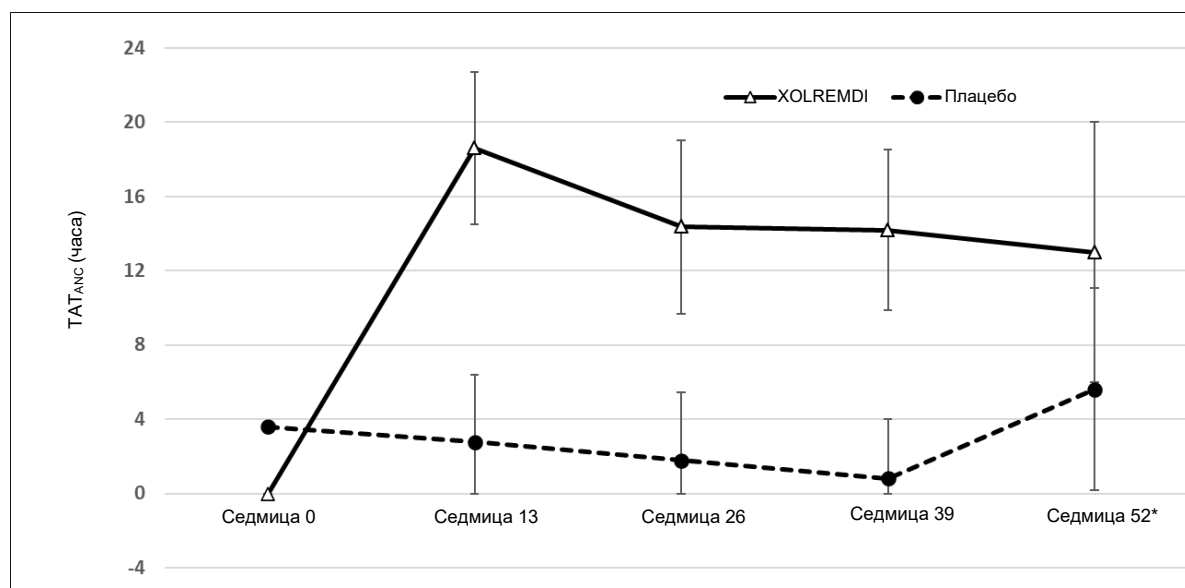
**Таблица 6: Средно време (часове) над прага на ANC (TAT<sub>ANC</sub>) в проучване 1**

		<b>Xolremdi (n = 14)</b>	<b>Плацебо (n = 17)</b>
<b>TAT<sub>ANC</sub> (часа)</b>			
Изходно ниво	Средно (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Общи резултати по MMRM	Средна стойност по LS (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	Средна стойност по LS 95% CI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)
	Разлика спрямо плацебо:		
	Разлика в средните стойности по LS (SE)	12,30 (2,5)	-
	Разлика в средните стойности по LS 95% CI	(7,2, 17,4)	-
	P-стойност <sup>1</sup>	< 0,0001	-

Съкращения: ANC = абсолютен брой неутрофили; CI = доверителен интервал; LS = метод на най-малките квадрати; MMRM = смесен модел с многократни измервания; SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка; TAT = време над прага 500 клетки/μl.

[1] Резултатите се основават на MMRM анализ с време над прага като зависима променлива; лечение, посещение (седмици 13, 26, 39 и 52), лечение × посещение, употреба на Ig (рандомизационна страта) и време над прага на изходно ниво като ковариати; и пациент като повтарящ се случаен ефект.

**Фигура 1: TAT<sub>ANC</sub> във времето (часове) (средна стойност по LS ± 95% CI) по група на лечение (проучване 1)**



<b>Xolremdi n:</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Плацебо: n</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>17</b>

Съкращения: ANC = абсолютен брой неутрофили; CI = доверителен интервал; LS = метод на най-малките квадрати; TAT = общо време (часове) над прага (500 клетки/μl) за 24 часа.

\*На 52-ра седмица 3 от 17 пациенти на плацебо са получили мавориксафор преди измерването на TAT, когато са влезли в отворения период на проучването; един пациент на мавориксафор не е приемал мавориксафор. Всички данни са включени в ИТТ анализа.

Ключовата вторична крайна точка за ефикасност е подобрението в ALC, измерено чрез средното време (часове) над прага на ALC (TAT<sub>ALC</sub>) 1 000 клетки/μl за период от 24 часа. През 52-седмичния период TAT<sub>ALC</sub> е статистически значимо по-дълго при пациенти, лекувани с мавориксафор, в сравнение с плацебо. Вижте Таблица 7.

**Таблица 7: Средно време (часове) над прага на ALC (TAT<sub>ALC</sub>) в проучване 1**

		<b>Xolremdi (n = 14)</b>	<b>Плацебо (n = 17)</b>
<b>TAT<sub>ALC</sub> (часа)</b>			
Изходно ниво	Средно (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Общи резултати по MMRM	Средна стойност по LS (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Средна стойност по LS 95% CI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)
	Разлика спрямо плацебо:		
	Разлика в средните стойности по LS (SE)	11,3 (1,80)	-
	Разлика в средните стойности по LS 95% CI	(7,5, 15,0)	-
	P-стойност <sup>1</sup>	< 0,0001	-

Съкращения: ALC = абсолютен брой лимфоцити; CI = доверителен интервал; LS = метод на най-малките квадрати; MMRM = смесен модел с многократни измервания; SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка; TAT = време над прага 1 000 клетки/ $\mu$ l.

<sup>[1]</sup> Резултатите се основават на MMRM анализ с време над прага като зависима променлива; лечение, посещение (седмици 13, 26, 39 и 52), лечение  $\times$  посещение, употреба на Ig (рандомизационна страта) и време на изходно ниво над прага като ковариати; и пациент като повтарящ се случаен ефект.

Ефикасността на мавориксафор е допълнително оценена чрез общия скор за инфекция и общия скор за промяна на брадавиците. През 52-седмичния период на лечение претегленият според тежестта общ резултат за инфекция е числено по-нисък при пациентите, лекувани с мавориксафор [средна стойност по LS (SE) 7,41 (2,805)], в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо [средна стойност по LS (SE) 12,27 (2,443)], с разлика в средните стойности -4,85 [95% CI (-12,57, 2,86)]. По подобен начин честотата на инфекции на годишна база е числено по-ниска при пациентите, лекувани с мавориксафор [средна стойност по LS (SE) 1,7 (0,5)], в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо [средна стойност по LS (SE) 4,2 (0,7)], със съотношение на честотите 0,417 [95% CI (0,220, 0,789)]. Не се наблюдава разлика в общия скор за промяна на брадавиците между рамената на лечение с мавориксафор и плацебо през 52-седмичния период.

#### *Проучване фаза 2 (подкрепящо)*

В отворено проучване фаза 2 (проучване 2) при 8 възрастни пациенти с WHIM синдром фармакодинамиката на мавориксафор е оценена в дозовия диапазон от 50 до 400 mg, прилаган перорално веднъж дневно. Дози от 300 до 400 mg постигат устойчиво увеличаване на ANC  $\geq$  600 клетки/ $\mu$ l и ALC  $\geq$  1 000 клетки/ $\mu$ l.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xolremdi в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на WHIM (брадавици, хипогамаглобулинемия, инфекции и миелокатексис) синдром (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

#### Друга информация

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на мавориксафор са представени като геометрична средна стойност (CV%) при възрастни с WHIM синдром, освен ако не е посочено друго.  $C_{\max}$  на мавориксафор в стационарно състояние е 3 304 (58,6%) ng/ml, а AUC е от 0 до 24 часа ( $AUC_{0-24h}$ ) е 13 970 (58,4%) ng×h/ml след 400 mg веднъж дневно.

### Абсорбция

Медианата (диапазон) на времето до  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) на мавориксафор е 2,8 часа (от 1,9 до 4 часа) при най-високата одобрена препоръчителна доза.

### Влияние на храната

Храна с високо съдържание на мазнини:  $C_{\max}$  на мавориксафор намалява с 66%, а AUC намалява с 55% след приложение на единична доза Xolremdi 400 mg с храна с високо съдържание на мазнини (1 000 калории, 50% мазнини) при здрави участници.

Храна с ниско съдържание на мазнини:  $C_{\max}$  на мавориксафор намалява с 55%, а AUC намалява с 51% след приложение на единична доза Xolremdi 400 mg с храна с ниско съдържание на мазнини (500 калории, 25% мазнини) при здрави участници. Освен това се наблюдава 14% по-висока  $C_{\max}$ , и 18% по-ниска AUC след приложение на единична доза Xolremdi 400 mg с храна с ниско съдържание на мазнини при здрави участници след липса на прием на храна през нощта в сравнение с липса на прием на храна в продължение на допълнителни 4 часа след приема на доза Xolremdi (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Обемът на разпределение на мавориксафор е 120 l/kg. Мавориксафор се свързва > 93% с човешките плазмени протеини *in vitro*.

### Биотрансформация

CYP3A4 и в по-малка степен CYP2D6 са предимно отговорни за метаболизма на мавориксафор.

### Елиминиране

Терминалният полуживот на мавориксафор е 82 часа с привиден клирънс 62 l/h след приложение на единична доза Xolremdi 400 mg при здрави участници. Мавориксафор показва най-малко частичен нелинеен привиден клирънс; това обаче не е клинично значимо при одобрената препоръчителна доза.

След единична перорална доза радиоизотопно маркиран мавориксафор 74,2% от приложената доза се възстановява, от които 61,0% от приложената радиоактивност се възстановяват във фекалиите, а 13,2% (3% непроменено вещество) се възстановяват в урината през 240-часовия период на събиране при здрави участници.

### Линейност/нелинейност

Мавориксафор демонстрира нелинейна фармакокинетика с по-големи от дозопропорционалните повишения на  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24h}$  в дозов диапазон от 50 mg (0,125 пъти препоръчителната доза) до 400 mg. Мавориксафор постига стационарно състояние след приблизително 9 до 12 дни при здрави участници при прилагане на най-високата одобрена препоръчителна доза.

## Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В проучване 2 средните нива на ANC за дози от 50 до 200 mg като цяло остават под прага на клиничната полза 500 клетки/ $\mu\text{l}$  по време на 24-часовия интервал на прилагане. За 300 mg и 400 mg средните нива на ANC се повишават над прага приблизително 1 час след прилагане на дозата и остават над или на прага през целия интервал на прилагане. За постигане на  $AUC_{ANC} \geq 600/\mu\text{l}$  и  $AUC_{ALC} \geq 1\,000/\mu\text{l}$  е необходима доза мавориксафор 300/400 mg QD.

## Проучвания за лекарствени взаимодействия

За информация относно лекарствените взаимодействия с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Други лекарствени продукти: Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на кофеин (субстрат на CYP1A2), лозартан (субстрат на CYP2C9), омепразол (субстрат на CYP2C19), фуросемид (субстрат на OAT1 и OAT3) и перорални контрацептиви след съпътстващо приложение с мавориксафор.

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

Мавориксафор се метаболизира в черния дроб. Ефектът на умерена до тежка степен на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на мавориксафор не е проучван (вж. точка 4.2).

### *Бъбречно увреждане*

Бъбречният клирънс е второстепенен път на екскреция на мавориксафор. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на мавориксафор при лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до по-малко от 90 ml/min). Фармакокинетиката на мавориксафор не е проучена при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 4.2).

### *Старческа възраст*

В клинични проучвания на Xolpremdі при пациенти с WHIM синдром 2 (5%) пациенти са били на възраст 65 години и повече и нито един пациент не е бил на възраст 75 години и повече. Клиничните проучвания не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 години и повече, за да се определи дали те се повлияват по-различно от по-младите пациенти.

### *Раса/етническа принадлежност*

Ефектът на расата/етническата принадлежност върху системната експозиция на мавориксафор е неизвестен.

### *Пол*

Ефектът на пола върху системната експозиция на мавориксафор е неизвестен.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, сравними с нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва: тестикуларна токсичност, хепатотоксичност, дегенерация и атрофия на ретината.

## Генотоксичност

Мавориксафор не е генотоксичен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames), при *in vitro* тест за хромозомни аберации в култура от човешки лимфоцити или при *in vivo* микронуклеарен тест в костен мозък при плъхове.

## Репродуктивна токсичност

Не са провеждани репродуктивни проучвания с мавориксафор при животни, за да се оценят ефектите върху репродукцията и ембриофеталното развитие. CXCR4/SDF-1 сигнализирането играе важна роля в ембриофеталното и плацентарното развитие при бозайниците. При мишки нокаутът на CXCR4/- е ембриолетален и причинява многобройни токсични ефекти върху развитието, най-вече в хематопоетичната, сърдечносъдовата и нервната система. Нивата на CXCR4/SDF-1 също играят ключова роля в стимулирането на пролиферацията и диференциацията на трофобласти, необходими за правилния растеж и функцията на плацентата при хората. Въз основа на своя механизъм на действие Holremdi може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена.

Ефектът на мавориксафор върху мъжкия или женския фертилитет не е специално проучван в репродуктивни токсикологични проучвания.

В 39-седмично проучване със започване на лечение при млади кучета в препубертетен период са наблюдавани тестикуларни промени, свързани с дегенерация/атрофия на семенните каналчета, включително изчерпване на сперматогониалните стволни клетки, при нива на експозиция, еквивалентни на експозицията при хора при MRHD; подобни промени не са наблюдавани в 13-седмично проучване при полово зрели мъжки кучета и в 26-седмично проучване при ювенилни кучета, обхващащо периода на пубертета. Механизмът, чрез който мавориксафор може да упражнява този ефект, е неизвестен, но не може да се изключи връзка с фармакологичното действие на мавориксафор. Няма данни за възстановяването на този ефект.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Калциев хидрогенфосфат дихидрат (E3431(ii))  
Микрокристална целулоза (E460(i))  
Натриев лаурилсулфат  
Натриев стеарилфумарат

#### Състав на капсулата

Индигогин (E132)  
Желатин (E441)  
Титанов диоксид (E171)

#### Печатно мастило

Амоняк, концентриран разтвор (E527)  
Черен железен оксид (E172)  
Изопропилов алкохол  
n-бутилов алкохол  
Пропиленгликол (E1520)  
Шеллак в етанол (E904)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

След първо отваряне на бутилката: 45 дни

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кръгла бяла бутилка от полиетилен с висока плътност с 38 mm капачка на винт, защитена от деца, с етикет. Всяка бутилка съдържа вграден сушител, разположен между целулозния тампон и капачката.

Опаковки по 60, 90 или 120 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Xolremdi на пазара във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува със съответния национален компетентен орган (НКО) съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да намали потенциалния риск от ембриофетална токсичност, свързана с Xolremdi.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Xolremdi се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Xolremdi, имат достъп до/получават следния обучителен пакет:

- обучителни материали за лекари.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Xolremdi се предлага на пазара, на всички пациенти/полагащи грижи лица, които се очаква да използват Xolremdi, е предоставен следният обучителен пакет:

- карта на пациента.

#### **Обучителни материали за лекари:**

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти
- **Ръководство за медицински специалисти**
  - Xolremdi може да причини увреждане на ембриона и фетуса, когато се прилага на бременна жена.
  - Xolremdi е противопоказан при бременни жени.
  - При пациентки с детероден потенциал, които е възможно да забременеят, трябва да се провери статусът по отношение на бременност преди започване на лечение с Xolremdi.
  - Пациентките с детероден потенциал трябва да избягват забременяване, като използват ефективен метод за контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция) по време на лечение с Xolremdi и в продължение на три седмици след последната доза.
  - Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват презервативи по време на полов акт, докато приемат Xolremdi и най-малко три седмици след спиране на лечението.
  - Лечението с Xolremdi трябва да се прекрати, ако пациентка планира бременност или е забременяла.
  - В опаковката на продукта е включена карта на пациента и медицинският специалист трябва да информира всяка пациентка с детероден потенциал и всеки пациент от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал преди започване на лечението за целта и значението на картата.
  - Трябва да се предприемат подходящи действия, ако се установи бременност, и пациентката трябва да получи подходяща консултация от специалист относно възможните действия.

#### **Пакет с информация за пациента:**

- Листовка;
- Карта на пациента.
- **Карта на пациента:**
  - Предупреждение да не се приема Xolremdi при бременност. Xolremdi представлява потенциален риск за нероденото Ви дете.
  - Указание жените с детероден потенциал да използват високоефективни методи за контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция) по време на лечението с Xolremdi и в продължение на три седмици след последната доза.
  - Указание пациентите от мъжки пол да използват ефективна контрацепция при полов акт с партньорка с детероден потенциал по време на лечението с Xolremdi и в продължение на три седмици след последната доза.
  - Указание за незабавно свързване със съответния медицински специалист при съмнение за бременност.
  - Указание да се прочете листовката за допълнителна информация и указания.

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): за да се изследва дългосрочната безопасност и ефикасност на мавориксафор при лечението на WHIM синдром (брадавици, хипогамаглобулинемия, инфекции и миелокатексис) за увеличаване на броя на циркулиращите зрели неутрофили и лимфоцити при пациенти на възраст 12 години и повече, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от неинтервенционално проучване, базирано на регистър, при пациенти, събирайки крайни точки както за безопасността, така и за ефикасността.	Ежегодно (в рамките на годишната преоценка)
За да се гарантира адекватно наблюдение на безопасността и ефикасността на мавориксафор при пациенти на възраст 12 години и повече за лечение на WHIM синдром (брадавици, хипогамаглобулинемия, инфекции и миелокатексис) за увеличаване на броя на циркулиращите зрели неутрофили и лимфоцити, ПРУ ще предоставя ежегодни актуализации на всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на мавориксафор.	Ежегодно (в рамките на годишната преоценка)

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Holremdi 100 mg твърди капсули  
мавориксафор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg мавориксафор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

60 твърди капсули  
90 твърди капсули  
120 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне използвайте в рамките на 45 дни.  
Дата на отваряне:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/26/2017/001 60 твърди капсули  
EU/1/26/2017/002 90 твърди капсули  
EU/1/26/2017/003 120 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Holremdi

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xolremdi 100 mg твърди капсули  
мавориксафор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg мавориксафор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

60 твърди капсули  
90 твърди капсули  
120 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След отваряне използвайте в рамките на 45 дни.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/26/2017/001 60 твърди капсули  
EU/1/26/2017/002 90 твърди капсули  
EU/1/26/2017/003 120 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА КАРТАТА НА ПАЦИЕНТА

Карта на пациента за Xolremdi (мавориксафор)

### БРЕМЕННОСТ И КОНТРАЦЕПЦИЯ

Тази карта съдържа важна информация за Xolremdi.

- Не приемайте Xolremdi, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, тъй като това може да увреди Вашето неродено бебе.
- Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате високоефективна контрацепция (напр. двойна бариера) по време на приема на Xolremdi и в продължение на три седмици след последната Ви доза.
- Ако сте пациент от мъжки пол и партньорката Ви може да забременее, трябва да използвате презерватив по време на приема на Xolremdi и в продължение на три седмици след последната Ви доза.
- Ако Вие или партньорката Ви смятате, че може да е настъпила бременност, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Моля, прочетете също внимателно листовката, тъй като тя съдържа важна информация. Ако имате въпроси относно Xolremdi, говорете с Вашия лекар.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **Xolremdi 100 mg твърди капсули** мавориксафор (mavoxafor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- В опаковката ще намерите карта за пациента, която трябва внимателно да прочетете.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Xolremdi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xolremdi
3. Как да приемате Xolremdi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xolremdi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Xolremdi и за какво се използва**

Xolremdi съдържа активното вещество мавориксафор. Мавориксафор принадлежи към група лекарства, известни като други имуностимуланти.

Xolremdi се използва за лечение на WHIM синдром (брадавици, хипогамаглобулинемия, инфекции и миелокатексис) при пациенти на възраст 12 години и повече. Хипогамаглобулинемията е състояние, при което нивото на антитела е ниско. Миелокатексисът е състояние, при което организъмът не успява да освободи зрели кръвни клетки от костния мозък.

WHIM синдромът е наследствено заболяване, причинено от мутации (промени) в гените на човек, които засягат имунната система и затрудняват организма да се бори с инфекции. Xolremdi се използва при пациенти с WHIM синдром, причинен от промяна в гена *CXCR4*.

Активното вещество в Xolremdi, мавориксафор, действа чрез увеличаване на движението на имунните клетки от костния мозък към кръвта. Увеличеният брой имунни клетки в кръвта намалява риска от инфекции при пациенти с WHIM синдром.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xolremdi**

##### **Не приемайте Xolremdi**

- ако сте алергични към мавориксафор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна.

- ако приемате лекарства, които се разграждат в организма от чернодробен ензим (протеин), известен като CYP2D6, като например лекарства за:
  - облекчаване на кашлица (като кодеин, декстрометорфан);
  - лечение на болка (като кодеин, трамадол).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xolremdi, ако

- сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- имате рискови фактори за удължаване на QTc интервала (анормална електрическа активност на сърцето, която влияе на неговия ритъм), като например:
  - хипокалиемия (ниски нива на калий в кръвта),
  - застойна сърдечна недостатъчност (когато сърцето не изпомпва кръвта толкова добре, колкото трябва),
  - синдром на удължен QT интервал (сърдечен ритъм, който причинява бърз, хаотичен пулс) или приемате лекарства, които могат да причинят удължаване на QTc интервала или които повишават нивата на Xolremdi в кръвта (вижте „Други лекарства и Xolremdi“).

Това може да увеличи риска от сериозни нежелани реакции, засягащи електрическата активност на сърцето, като torsades de pointes (анормална електрическа активност на сърцето с животозастрашаващо нарушение на ритъма), сериозни аритмии (анормален или неравномерен пулс) и внезапна смърт. В този случай Вашият лекар ще коригира всички подлежащи на промяна рискови фактори за удължаване на QTc интервала и ще провери електрическата активност на сърцето Ви преди и по време на лечението с Xolremdi, и може да реши да Ви предпише по-ниска доза или да Ви посъветва да не приемате Xolremdi.

### Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 12 години. То не е проучвано при тези пациенти.

Не давайте това лекарство на деца на възраст между 2 и 11 години, тъй като не е известно дали е безопасно. Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години, тъй като може да причини дефекти в развитието.

### Други лекарства и Xolremdi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Някои лекарства и хранителни добавки **не трябва да се приемат заедно с Xolremdi**, тъй като могат да намалят ефективността на Xolremdi чрез намаляване на количеството Xolremdi в кръвта. Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xolremdi, ако приемате някое от следните лекарства за:

- лечение на тревожност и депресия (**жълт кантарион**);
- лечение на рак (като **апалутамин, ензалутамид, митоган**);
- лечение на припадъци и други състояния (като **карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал**);
- лечение на инфекции (**рифампицин**, само когато се използва за  $\geq 5$  дни).

Следните лекарства могат да увеличат риска от нежелани реакции при Xolremdi, повишавайки количеството на Xolremdi в кръвта:

- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (като **флуконазол, итраконазол, кетоконазол**);
- антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции (като **кларитромицин, еритромицин**);
- лекарства, използвани за лечение на депресия (като **нефазодон**);
- лекарства, използвани за лечение на сърдечни заболявания (като **амиодарон, дилтиазем, верапамил**).

Xolremdi може да увеличи нежеланите реакции на следните лекарства, увеличавайки количеството на тези лекарства в кръвта:

- лекарства, използвани за облекчаване на алергии (като **фексофенадин**);
- лекарства, използвани за лечение на кръвни заболявания (като **дабигатран етексилат, едоксабан**);
- лекарства за лечение на вирусни инфекции (като **телапревир**);
- лекарства, използвани за лечение на инфекция с ХИВ и СПИН (като **атазанавир**);
- лекарства за лечение на рак (като **рибоциклиб, церитиниб, еверолимус**);
- антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции (като **телитромицин**);
- лекарства за лечение на тревожност или нарушения на съня (като **мидазолам, алпразолам**);
- лекарство, използвано за лечение на сърдечно заболяване (**дигоксин**).

Xolremdi може да намали ефективността на следните лекарства, понижавайки количеството им в кръвта:

- **метформин**, лекарство, използвано за лечение на диабет.

Следните лекарства може да увеличат риска от сериозни нежелани реакции, засягащи електрическата активност на сърцето, когато се приемат с Xolremdi:

- лекарства, използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (като **амиодарон, дизопирамид, прокаинамид**);
- други лекарства, които засягат електрическата активност на сърцето (като **хлорохин, халофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и интравенозен ондансетрон**).

Ако приемате някое от посочените по-горе лекарства, кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xolremdi.

### **Xolremdi с храна и напитки**

Трябва да избягвате да ядете или пиете продукти с грейпфрут, тъй като грейпфрутът може да увеличи риска от нежелани реакции на Xolremdi.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна, тъй като се очаква то да е вредно за нероденото бебе. Преди да започнете лечение, трябва да имате отрицателен тест за бременност.

Има малко или липсват данни за употребата му по време на бременност. Въз основа на начина си на действие това лекарство може да навреди на нероденото Ви бебе.

#### Контрацепция при жени и мъже

В опаковката на Xolremdi ще намерите карта на пациента, която трябва да прочетете внимателно.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате високоефективни методи за контрол на раждаемостта (напр. двойнобариерна контрацепция (контрол на раждаемостта) като презерватив и диафрагма) по време на лечение с Xolremdi и в продължение на три седмици след последната доза. Вашият лекар може да Ви посъветва за подходящи методи за контрацепция. Ако забременеете по време на лечението, незабавно уведомете Вашия лекар.

Ако сте мъж, трябва да използвате презерватив по време на полов акт с партньорка, която може да забременее, докато приемате Xolremdi и в продължение на три седмици след последната доза. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако Вашата партньорка забременее.

### Кърмене

Xolremdi не е проучван при кърмачки. Не е известно дали Xolremdi преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за бебето.

Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалния(ите) риск(ове) от лечението с Xolremdi, докато кърмите.

### Фертилитет

Няма данни за ефекта на Xolremdi върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Въз основа на проучвания при животни Xolremdi може да намали фертилитета при мъжете. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар, преди да започнете лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Xolremdi може да повлияе на способността Ви да шофирате и да работите с машини. Ако получите замаяност или припадък, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

### **Xolremdi съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Xolremdi**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Xolremdi е:

- За пациенти с тегло **над 50 kg**: 400 mg (четири капсули по 100 mg), приемани през устата, най-малко 30 минути преди закуска на празен стомах без прием на храна през нощта.
- За пациенти с тегло **по-малко от или равно на 50 kg**: 300 mg (три капсули по 100 mg), приемани през устата, най-малко 30 минути преди закуска на празен стомах без прием на храна през нощта.

Вашият лекар може да Ви каже да приемате по-ниска доза, ако приемате други лекарства, които могат да причинят сериозни нежелани реакции, когато се приемат заедно с Xolremdi.

Капсулите Xolremdi трябва да се поглъщат цели, без да се отварят, чупят или дъвчат.

### **Употреба при деца и юноши**

Xolremdi е предназначен за употреба при пациенти на възраст 12 години и повече.

Не давайте това лекарство на деца на възраст между 2 и 11 години, тъй като не е известно дали е безопасно.

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години, тъй като може да причини дефекти в развитието.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Xolremdi**

Ако случайно сте приели повече от необходимата доза Xolremdi, спрете приема на това лекарство и незабавно уведомете Вашия лекар.

### **Ако сте пропуснали да приемете Xolremdi**

Ако сте пропуснали да приемете това лекарство сутринта, пропуснете дозата за деня и приемете следващата доза на следващата сутрин, както е планирано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Xolremdi**

Вашият лекар трябва да определи колко дълго трябва да приемате Xolremdi и кога лечението може да бъде спряно. Не спирайте приема на лекарството, докато Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Болка в корема
- Нарушено храносмилане (диспепсия)
- Диария
- Повръщане
- Главоболие
- Обрив, включително обрив с малки, плоски, петна с променен цвят (макулозен обрив), сърбящ обрив (пруритичен обрив) и обрив с малки, повдигнати подутини (папулозен обрив)

### **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Замаяност
- Припадък (синкоп)
- Кървене от носа (епистаксис)
- Суха кожа
- Червени, люспести петна по кожата, придружени от сърбеж и дискомфорт (псориазиформен дерматит)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Xolremdi**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След първото отваряне на бутилката лекарството трябва да се използва в рамките на 45 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Xolremdi**

- Активно вещество: мавориксафор. Всяка твърда капсула съдържа 100 mg мавориксафор.
- Други съставки:  
Капсулно съдържимо: колоиден безводен силициев диоксид (E551), кроскармелоза натрий (E468), калциев хидрогенфосфат дихидрат (E3431(ii)), микрокристална целулоза (E460(i)), натриев лаурилсулфат и натриев стеарилфумарат. Вижте точка 2 „Xolremdi съдържа натрий“.  
Състав на капсулата: индиготин (E132), желатин (E441) и титанов диоксид (E171).  
Печатно мастило: концентриран разтвор на амоняк, (E527), черен железен оксид (E172), изопропилов алкохол, n-бутилов алкохол, пропиленгликол (E1520) и шеллак в етанол (E904).

### **Как изглежда Xolremdi и какво съдържа опаковката**

Xolremdi 100 mg се предлага като непрозрачна твърда капсула (капсула) с бяло тяло и светлосиньо капаче. Върху бялото тяло на капсулата е отпечатано „100 mg“ с черно мастило, а върху светлосиньото капаче на капсулата е отпечатано „MX4“ с черно мастило.

Xolremdi е опакован в кръгла бяла бутилка от полиетилен с висока плътност с капачка на винт, защитена от деца, с вграден сушител и етикет. Бутилката съдържа 60, 90 или 120 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Германия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ  
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ  
ПО ЛЕКАРСТВАТА**

**Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:**

- **Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.