

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xolremdi 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg mavorixaforu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 1 (délka přibližně 19,4 mm) s bílým tělem a světle modrým víčkem. Na bílém těle tobolky je černým inkoustem vytištěno „100 mg“ a na světle modrém víčku tobolky je černým inkoustem vytištěno „MX4“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xolremdi je indikován u pacientů ve věku 12 let a starších k léčbě WHIM syndromu (bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce a myelokathexie) ke zvýšení počtu cirkulujících zralých neutrofilů a lymfocytů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mají zahájit pouze lékaři specialisté se zkušenostmi s diagnostikou nebo léčbou imunodeficience.

Dávkování

Doporučená dávka je:

- U osob s tělesnou hmotností vyšší než 50 kg: 400 mg (čtyři 100mg tobolky) perorálně jednou denně nalačno po celonočním lačnění a nejméně 30 minut před jídlem.
- U osob s tělesnou hmotností nižší nebo rovnou 50 kg: 300 mg (tři 100mg tobolky) perorálně jednou denně nalačno po celonočním lačnění a nejméně 30 minut před jídlem.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, další dávku pacient užije, jak je předepsáno. Pacient nemá užít dvojnásobnou dávku, aby nahradil vynechanou dávku léku.

Úpravy dávek

Současné užívání přípravku Xolremdi se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4

Při současném užívání se silným inhibitorem CYP3A4 se má denní dávka snížit na 200 mg.

Při současném užívání se středně silným inhibítorem CYP3A4 je třeba častěji sledovat nežádoucí účinky přípravku Xolremdi, které mohou být spojeny se zvýšením expozice mavorixaforu (viz bod 4.5), a denní dávku přípravku Xolremdi je třeba podle klinické potřeby snižovat po 100 mg, avšak ne na dávku nižší než 200 mg.

Současné užívání přípravku Xolremdi s inhibitory P-gp

Při současném užívání s inhibítorem P-gp je třeba častěji sledovat nežádoucí účinky přípravku Xolremdi, které mohou být spojeny se zvýšením expozice mavorixaforu (viz bod 4.5), a denní dávku přípravku Xolremdi je třeba podle klinické potřeby snižovat po 100 mg, avšak ne na dávku nižší než 200 mg.

Zvláštní populace

Riziko prodloužení intervalu QTc

U pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QTc a/nebo při současném užívání s léčivým přípravkem se známým potenciálem k prodloužení intervalu QTc je nutné posouzení a sledování intervalu QTc (viz bod 4.4). Pokud je nutné snížit dávku, má se denní dávka snižovat po 100 mg, ale ne na dávku nižší než 200 mg. Může být nutné přerušit užívání přípravku Xolremdi (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Údaje o pacientech ve věku 65 let a starších jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku Xolremdi u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až méně než 30 ml/min) nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin (clearance kreatininu méně než 15 ml/min) nebyly stanoveny. Užívání přípravku Xolremdi pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin se nedoporučuje. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, včetně pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Xolremdi u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (klasifikace dle Childa-Pugha ≥ 7) nebyly stanoveny. Používání přípravku Xolremdi u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje. Úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xolremdi u dětí ve věku od 2 do 11 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravek Xolremdi se nemá používat u dětí ve věku < 2 roky, protože expozice mavorixaforu může způsobit vývojové vady (viz bod 5.3).

Způsob podání

Přípravek Xolremdi je určen k perorálnímu podání.

Tobolka se má užívat nalačno po celonočním lačnění a nejméně 30 minut před jídlem. Viz bod 5.2.

Tobolky se mají polykat celé a nemají se otevírat, lámat ani žvýkat, aby byly zajištěny účinnost a stabilita přípravku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP2D6 (např. dextromethorfan, kodein, tramadol) (viz bod 4.5).

Během těhotenství (viz body 4.4, 4.6 a 5.3).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reprodukční toxicita

Na základě mechanismu účinku může mavorixafor při podání u těhotné ženy způsobit poškození plodu (viz body 4.3, 4.6 a 5.3).

Před zahájením léčby přípravkem Xolremdi by se mělo u pacientek, které jsou ve fertilním věku nebo vykonávají činnosti s potenciálem vlivu na reprodukci ověřit, zda nejsou těhotné. Pacientky ženského pohlaví ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Xolremdi a po dobu tří týdnů po poslední dávce zabránit otěhotnění používáním účinné metody antikoncepce (např. dvojité bariérové antikoncepce) (viz body 4.6 a 5.3).

Pacienti mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku mají při pohlavním styku během užívání přípravku Xolremdi a nejméně tři týdny po ukončení léčby používat kondom.

Pokud došlo k expozici mavorixaforu během těhotenství, má pacientka neprodleně kontaktovat svého lékaře a léčbu mavorixaforem přerušit.

S cílem pomoci zdravotnickým pracovníkům (HCP) a pacientům minimalizovat potenciální riziko embryofetální toxicity bude těm zdravotnickým pracovníkům, kteří již mají zkušenosti s léčbou WHIM syndromu, distribuována příručka pro zdravotnické pracovníky a v balení přípravku bude přiložena karta pro pacienta.

Prodloužení QTc intervalu

Mavorixafor způsobuje prodloužení QTc intervalu závislosti na koncentraci (viz bod 5.1). Současné užívání přípravku Xolremdi s jinými přípravky, které prodlužují QTc interval, může vést k většímu prodloužení QTc intervalu a nežádoucím účinkům spojeným s prodloužením QTc intervalu, včetně torsade de pointes, jiných závažných arytmií a náhlé smrti.

U pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QTc (např. kongestivní srdeční selhání, syndrom dlouhého QT, hypokalemie) nebo u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky zvyšující expozici mavorixaforu a/nebo účinné látky se známým potenciálem k prodloužení QTc intervalu, by měly být korigovány všechny modifikovatelné rizikové faktory pro prodloužení QTc intervalu, a QTc interval má být hodnocen na začátku léčby a sledován během léčby podle klinických indikací. Může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2) nebo přerušování užívání přípravku Xolremdi.

Pacienti bez potvrzených variant genu CXCR4

Účinnost a bezpečnost přípravku Xolremdi u pacientů s WHIM syndromem, kteří nejsou nositeli patogenních variant CXCR4, nebyly stanoveny.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o lékových interakcích přípravku Xolremdi s případnými souběžně užívanými léčivými přípravky jsou shrnuty v tabulce 1, tabulce 2 a tabulce 3.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Tabulka 1: Vliv přípravku Xolremdi na jiné léčivé přípravky (příklady zahrnují, ale nejsou omezeny na)

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léků. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) pro AUC, C_{max} , C_{min} ^a	Doporučení týkající se současného užívání s přípravkem Xolremdi
Substráty CYP2D6		
např. dextromethorfan, kodein, tramadol	<i>Dextromethorfan</i> ^b ↑ C_{max} 6,5násobek (5,1 až 8,3) ↑ AUC 9násobek (6,5 až 12,3).	Mavorixafor je inhibitor CYP2D6. Současné užívání přípravku Xolremdi s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP2D6, je kontraindikováno (viz bod 4.3). Po ukončení léčby mavorixaforem může inhibiční účinek na CYP2D6 přetrvávat; před zahájením léčby léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP2D6, je třeba zvážit období „vyplavování“ v délce přibližně 30 dnů (což odpovídá 9 poločasům).
Substráty CYP3A4		
např. midazolam, alprazolam, everolimus, telithromycin, telaprevir, ceritinib, ribociklib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C_{max} 1,1násobek (1,0 až 1,3) ↑ AUC 1,7násobek (1,4 až 2,1).	Mavorixafor je inhibitor CYP3A4. Při současném užívání se substráty CYP3A4, kdy minimální změny koncentrace substrátu mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, je třeba sledovat nežádoucí účinky související se substráty CYP3A4 častěji.
Substráty P-gp		
digoxin	<i>Digoxin</i> ^c ↑ C_{max} 1,5násobek (1,3 až 1,8) ↑ AUC 1,6násobek (1,4 až 1,9)	Při současném užívání přípravku Xolremdi s digoxinem je třeba před zahájením současného užívání přípravku Xolremdi změřit sérové koncentrace digoxinu a pokračovat ve sledování sérových koncentrací digoxinu podle doporučení v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) digoxinu.
<u>Jiné substráty P-gp</u> např. dabigatran etexilát, edoxaban, fexofenadin.	Interakce nebyly zkoumány.	Při současném užívání přípravku Xolremdi s jinými substráty P-gp, kdy minimální změny koncentrace substrátu mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, je třeba sledovat nežádoucí účinky související se substráty P-gp častěji.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léků. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Doporučení týkající se současného užívání s přípravkem Xolremdi
Substráty OCT2/MATE1		
metformin	<i>Metformin</i> ^d ↓ C _{max} o 35 % (17 až 49 %) ↓ AUC o 35 % (20 až 47 %)	Monitorujte kontrolu glykémie a podle potřeby upravte dávku metforminu. Mavorixafor může snížit průměrnou C _{max} a AUC metforminu, což může snížit účinnost metforminu. Mechanismus této interakce není znám.

^a Všechny studie interakcí provedené na zdravých subjektech.

^b Současné užívání s přípravkem Xolremdi 400 mg

^c Současné užívání jedné perorální dávky transportního koktejlu obsahujícího 0,25 mg digoxinu s přípravkem Xolremdi dávkovaným do ustáleného stavu (400 mg/den).

^d Současné užívání jedné perorální dávky transportního koktejlu obsahujícího 10 mg metforminu s přípravkem Xolremdi dávkovaným do ustáleného stavu (400 mg/den)

Tabulka 2: Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Xolremdi (příklady zahrnují, ale nejsou omezeny na)

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léků. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Doporučení týkající se současného používání s přípravkem Xolremdi
Induktory CYP3A4		
např. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná	Interakce nebyly zkoumány. <i>Lze očekávat:</i> ↓ C _{max} mavorixaforu ↓ AUC mavorixaforu	Mavorixafor je substrátem CYP3A4. Lze očekávat, že současné užívání se silným induktorem CYP3A4 sníží koncentraci mavorixaforu, což může snížit terapeutický účinek přípravku Xolremdi. Současné používání se nedoporučuje.
Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4		
např. itrakonazol, amiodaron, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klarithromycin, erythromycin, nefazodon.	<i>Itrakonazol</i> ^b ↑ Expozice mavorixaforu přibližně 2násobně <i>Lze očekávat:</i> ↑ C _{max} mavorixaforu ↑ AUC mavorixaforu	Mavorixafor je substrátem CYP3A4. Očekává se, že současné používání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 zvýší expozici mavorixaforu a může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Při užívání se silným inhibitorem CYP3A4 se má denní dávka snížit na 200 mg (viz bod 4.2). Při používání se středně silným inhibitorem CYP3A4 je třeba častěji sledovat nežádoucí účinky a denní dávku je třeba <i>podle klinické potřeby</i> snižovat po 100 mg, avšak ne na dávku nižší než 200 mg (viz bod 4.2).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léků. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Doporučení týkající se současného používání s přípravkem Xolremdi
<i>Inhibitory P-gp</i>		
itakonazol (200 mg), verapamil	<i>Itrakonazol</i> ^b ↑ Expozice mavorixaforu přibližně 2násobně <i>Lze očekávat:</i> ↑ C _{max} mavorixaforu ↑ AUC mavorixaforu	Mavorixafor je substrátem P-gp. Při současném používání přípravku Xolremdi s inhibitory P-gp je třeba častěji sledovat nežádoucí účinky přípravku Xolremdi, které mohou být spojeny se zvýšením expozice mavorixaforu, a denní dávku přípravku Xolremdi je třeba <i>podle klinické potřeby</i> snižovat po 100 mg, avšak ne na dávku nižší než 200 mg (viz bod 4.2).

^a Všechny studie interakcí provedené na zdravých subjektech.

^b Současné užívání přípravku Xolremdi 200 mg s 200 mg itakonazolu.

Tabulka 3: Interakce antiarytmik a jiných léčivých přípravků, které mohou prodloužit QT interval

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léků. Průměrný poměr (90 % interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného používání s přípravkem Xolremdi
Antiarytmické léčivé přípravky (mimo jiné amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin a sotalol) Jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QT (mimo jiné chlorochin, halofantrin, klarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid a intravenózní ondansetron)	Interakce nebyly zkoumány. Lze očekávat prodloužení QTc intervalu	Xolremdi způsobuje prodloužení QTc intervalu v závislosti na koncentraci. Současné užívání přípravku Xolremdi s jinými přípravky, které jsou spojeny s prodloužením QTc intervalu, může vést k prodloužení QTc intervalu (viz body 4.4 a 5.1). Při současném užívání s léčivým přípravkem se známým potenciálem k prodloužení intervalu QTc je nutné posouzení a sledování intervalu QTc (viz body 4.2 a 4.4). Pokud je nutné snížit dávku, má se denní dávka snižovat po 100 mg, ale ne na dávku nižší než 200 mg. Může být nutné přerušit užívání přípravku Xolremdi (viz body 4.2 a 4.4).

Potraviny

Pacientům je třeba doporučit, aby se vyhýbali konzumaci výrobků nebo nápojů z (grapefruitu), protože grapefruit je silným inhibitorem CYP3A4 a může zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Xolremdi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem Xolremdi je třeba ověřit, zda pacientky ve fertilním věku, které se snaží o početí, nejsou těhotné. Pacientky ženského pohlaví ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Xolremdi a po dobu tří týdnů po poslední dávce zabránit otěhotnění používáním účinné metody antikoncepce (např. dvojitě bariérové antikoncepce) (viz bod 4.4).

Pacienti mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku mají při pohlavním styku během užívání přípravku Xolremdi a nejméně tři týdny po ukončení léčby používat kondom.

Těhotenství

Údaje o užívání mavorixaforu těhotnými ženami jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Na základě mechanismu účinku může mavorixafor při podání u těhotné ženy způsobit poškození plodu (viz bod 5.3).

Xolremdi je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud došlo k expozici mavorixaforu během těhotenství, má pacientka neprodleně kontaktovat svého lékaře a léčbu mavorixaforem přerušit.

Kojení

Mavorixafor nebyl u kojících žen studován. Není známo, zda se mavorixafor/metabolity vylučují do lidského mateřského a zvířecího mléka.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Xolremdi pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení během léčby a po dobu tří týdnů po poslední dávce nebo ukončit/přerušit užívání přípravku Xolremdi.

Fertilita

Účinek mavorixaforu na fertilitu u lidí není znám. Vliv mavorixaforu na mužskou nebo ženskou fertilitu nebyl v určených reprodukčních toxikologických studiích studován. Ve studiích chronické toxicity po opakovaných dávkách byly v jedné studii, v níž byla léčba zahájena u mladých prepubertálních psů, pozorovány změny na varlatech. Význam těchto zjištění pro pacienty mužského pohlaví není znám (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xolremdi může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili a nepoužívali stroje, pokud se u nich vyskytnou nežádoucí účinky na nervový systém.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Níže popsané údaje o bezpečnosti odrážejí expozici u 38 pacientů s WHIM syndromem léčených mavorixaforem, přičemž délka léčby se pohybovala od méně než 6 měsíců (u 7 pacientů) do 4 let (u 7 pacientů), s mediánem délky expozice 2 roky. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly gastrointestinální účinky [nauzea (21,1 %), průjem (18,4 %), zvracení (13,2 %), dyspepsie (10,5 %), bolest břicha (10,5 %)], vyrážka (13,2 %) a bolest hlavy (10,5 %).

Po zahájení léčby přípravkem Xolremdi se mohou objevit gastrointestinální účinky; tyto reakce obvykle odezní během prvních 3 měsíců, i když se v léčbě přípravkem Xolremdi pokračuje.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s mavorixaforem jsou uvedeny níže v tabulce 4. Jednalo se o dvě klinické studie, v nichž bylo 38 pacientů s WHIM syndromem léčeno mavorixaforem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 4 podle orgánových tříd systému MedDRA a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
	Synkopa	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté
	Průjem	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka*	Velmi časté
	Suchá kůže	Časté
	Psoriáziformní dermatitida	Časté

* následující seskupení obsahují následující preferované termíny MedDRA:

Vyrážka: makulózní vyrážka, svědicí vyrážka, papulózní vyrážka

Pediatrická populace

V pilotní studii fáze 3 X4P-001-103 bylo 7 ze 14 pacientů léčených mavorixaforem ve věku 12 až < 18 let. Žádný pacient ve fázi 2 studie X4P-001-MKKA nebyl mladší než 18 let.

Bezpečnostní profil u pacientů ve věku 12 až < 18 let byl podobný jako u celkové populace, včetně dospělých a dospívajících pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Není známo žádné specifické antidotum nebo terapeutická intervence, která by zvýšila eliminaci mavorixaforu. V případě předávkování se doporučuje léčbu přerušit a zahájit symptomatickou podpůrnou léčbu podle klinických indikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, jiná imunostimulancia, ATC kód: L03AX24

Mechanismus účinku

Mavorixafor je antagonist CXC chemokinového receptoru 4 (CXCR4), který blokuje vazbu ligandu CXCR4, stromálního faktoru-1 α (SDF-1 α) / CXC chemokinového ligandu 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 hraje roli v transportu a navádění leukocytů do a z kompartmentu kostní dřeně. Mutace vedoucí ke zvýšení funkčnosti v genu pro receptor CXCR4, které se vyskytují u pacientů s WHIM syndromem, vedou ke zvýšené reaktivitě na CXCL12 a zadržování leukocytů v kostní dřeni. Mavorixafor inhibuje odpověď na CXCL12 u divokého typu i mutovaných variant CXCR4 spojených s WHIM syndromem. Léčba mavorixaforem vede ke zvýšené mobilizaci neutrofilů, lymfocytů a monocytů z kostní dřeně do periferního oběhu.

Farmakodynamické účinky

Absolutní počet neutrofilů (ANC) a absolutní počet lymfocytů (ALC) dosáhly nejvyšší hodnoty za 4 hodiny po podání přípravku Xolremdi a vrátily se na výchozí hodnotu během 24 hodin po podání. Při dávkách mavorixaforu 50 mg (0,125násobek maximální doporučené dávky) až 400 mg jednou denně byla vyšší expozice mavorixaforu v ustáleném stavu spojena s delší průměrnou dobou (v hodinách) nad prahovou hodnotou ANC (TAT_{ANC}) 500 buněk/ μ l a delší průměrnou dobou (v hodinách) nad prahovou hodnotou ALC (TAT_{ALC}) 1 000 buněk/ μ l během 24 hodin.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Po podání přípravku Xolremdi v dávce 800 mg (2násobek maximální doporučené dávky) zdravým dobrovolníkům bylo v QT studii maximální průměrné prodloužení intervalu QTc 15,6 ms (horní hranice 90% intervalu spolehlivosti = 19,8 ms). Viz bod 4.4.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Xolremdi byl hodnocen ve dvou klinických studiích. Studie X4P-001-103 (dále jen „studie 1“) byla pivotní randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická klinická studie fáze 3 u dospělých a dospívajících (od 12 let) pacientů s WHIM syndromem. Studie X4P-001-MKKA (dále jen „studie 2“) byla podpůrná otevřená studie fáze 2 u dospělých pacientů s WHIM syndromem.

Studie fáze 3 (pivotní)

Účinnost přípravku Xolremdi u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 až < 18 let s WHIM syndromem byla hodnocena v 52týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi studie 1. Všichni zařazení pacienti měli potvrzenou variantu genotypu CXCR4 odpovídající WHIM syndromu a potvrzený ANC \leq 400 buněk/ μ l. Mavorixafor v dávce 400 mg byl podáván perorálně jednou denně dospělým a dospívajícím s tělesnou hmotností > 50 kg a 200 mg jednou denně dospívajícím s tělesnou hmotností \leq 50 kg. Pacienti mohli pokračovat v léčbě imunoglobulinem ve stejné dávce (nikoliv však ji zahájit). Použití jiných antagonistů CXCR4 nebo faktorů stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) nebylo povoleno.

Bylo randomizováno třicet jedna pacientů v poměru 1:1 k podávání placeba (n = 17), nebo mavorixaforu (n = 14) jednou denně po dobu 52 týdnů. Výchozí demografické údaje pacientů a charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výchozí demografické a výchozí charakteristiky u pacientů s WHIM syndromem (studie 1)

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Demografické údaje		
Věk (roky) průměr (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Věková skupina, n (%)	–	–
12 až < 18 let	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 let	7 (50,0)	9 (52,9)
Pohlaví, n (%)	–	–
Muži	5 (35,7)	8 (47,1)
Ženy	9 (64,3)	9 (52,9)
Rasa, n (%)	–	–
Bílá	13 (93)	16 (94)
Asijská	0	1 (6)
Ostatní	1 (7)	0
Charakteristiky onemocnění		
Výchozí hodnota použití Ig, n (%)	–	–
Ano	6 (42,9)	8 (47,1)
Výchozí průměrný absolutní počet neutrofilů (ANC) (buněk/μl) průměr (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Výchozí průměrný absolutní počet lymfocytů (ALC) (buněk/μl) průměr (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Zkratky: SD = směrodatná odchylka; Ig = imunoglobulin.

Poznámka: Procentuální podíly jsou vypočítány na základě počtu pacientů v rámci každé charakteristiky jako jmenovatel.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zvýšení ANC měřené jako průměrná doba (v hodinách) nad prahovou hodnotou ANC (TAT_{ANC}) 500 buněk/μl, která byla hodnocena během 24hodinového období 4krát v průběhu studie (každé 3 měsíce po dobu 12 měsíců). Během období 52 týdnů byla TAT_{ANC} statisticky významně vyšší u pacientů léčených mavorixaforem ve srovnání s placebem. Viz tabulka 6 a obrázek 1.

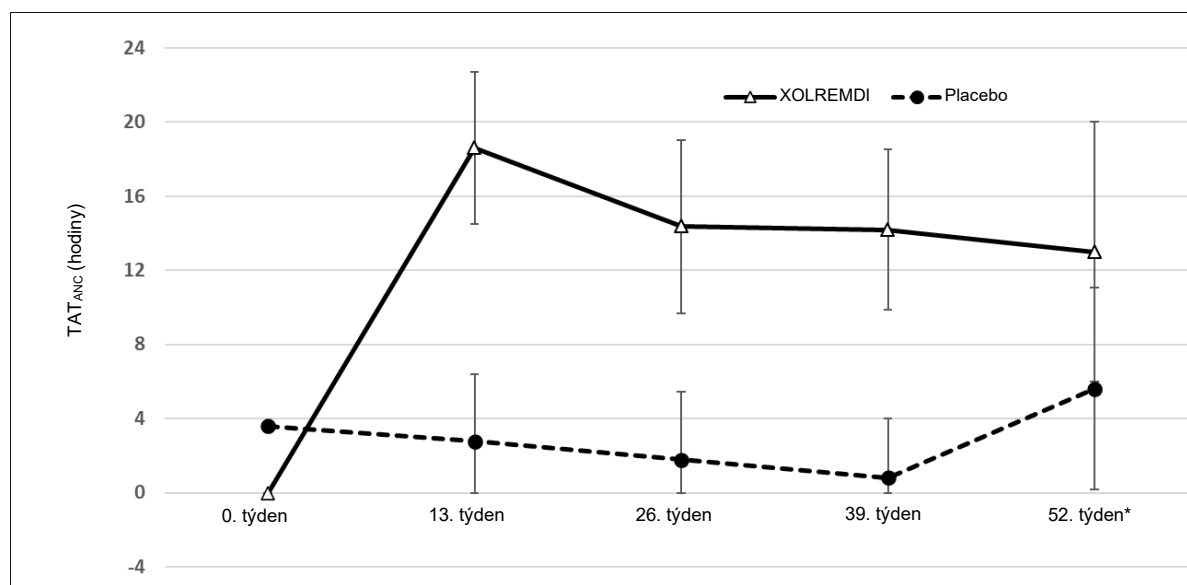
Tabulka 6: Průměrná doba (v hodinách) nad prahovou hodnotou ANC (TAT_{ANC}) ve studii 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (hodiny)			
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Celkové výsledky MMRM	Průměr LS (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	Průměr LS 95% CI	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Rozdíl oproti placebu:		
	Průměrný rozdíl LS (SE)	12,30 (2,5)	–
	Průměrný rozdíl LS 95% CI	(7,2; 17,4)	–
	p-hodnota ¹	< 0,0001	–

Zkratky: ANC = absolutní počet neutrofilů; CI = interval spolehlivosti; LS = metoda nejmenších čtverců; MMRM = smíšený model opakovaných měření; SD = směrodatná odchylka; SE = směrodatná chyba; TAT = doba nad prahovou hodnotou 500 buněk/μl.

[1] Výsledky jsou založeny na analýze MMRM s dobou nad prahovou hodnotou jako závislou proměnnou; léčba, návštěva (13., 26., 39. a 52. týden), léčba × návštěva, použití Ig (randomizační vrstvy) a výchozí hodnota doby nad prahovou hodnotou jako kovariáty; a pacient jako opakovaný náhodný efekt.

Obrázek 1: TAT_{ANC} v průběhu času (hodiny) (průměr LS ± 95% CI) podle léčné skupiny (studie 1)



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

Zkratky: ANC = absolutní počet neutrofilů; CI = interval spolehlivosti; LS = metoda nejmenších čtverců; TAT = doba nad prahovou hodnotou 500 buněk/μl během 24 hodin.

*V 52. týdně užívali 3 ze 17 pacientů užívajících placebo mavorixafor před měřením TAT, protože vstoupili do otevřené fáze studie; jeden pacient užívající mavorixafor neužil mavorixafor. Všechny údaje byly zahrnuty do ITT analýzy.

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo zvýšení ALC měřené jako průměrná doba (v hodinách) nad prahovou hodnotou ALC (TAT_{ALC}) 1 000 buněk/μl během 24hodinového období. Během období 52 týdnů byla TAT_{ALC} statisticky významně vyšší u pacientů léčených mavorixaforem ve srovnání s placebem. Viz tabulka 7.

Tabulka 7: Průměrná doba (v hodinách) nad prahovou hodnotou ALC (TAT_{ALC}) ve studii 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC}(hodiny)			
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Celkové výsledky MMRM	Průměr LS (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Průměr LS 95% CI	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)
	Rozdíl oproti placebu:		
	Průměrný rozdíl LS (SE)	11,3 (1,80)	–
	Průměrný rozdíl LS 95% CI	(7,5; 15,0)	–
	p-hodnota ¹	< 0,0001	–

Zkratky: ALC = absolutní počet lymfocytů; CI = interval spolehlivosti; LS = metoda nejmenších čtverců; MMRM = smíšený model opakovaných měření; SD = směrodatná odchylka; SE = směrodatná chyba; TAT = doba nad prahovou hodnotou 1 000 buněk/μl.

^[1] Výsledky jsou založeny na analýze MMRM s dobou nad prahovou hodnotou jako závislou proměnnou; léčba, návštěva (13., 26., 39. a 52. týden), léčba × návštěva, použití Ig (randomizační vrstvy) a výchozí hodnota doby nad prahovou hodnotou jako kovariáty; a pacient jako opakovaný náhodný efekt.

Účinnost mavorixaforu byla dále hodnocena na základě celkového skóre infekce a celkového skóre změny bradavic. Během 52týdenního období léčby bylo celkové skóre infekce vážené dle závažnosti numericky nižší u pacientů léčených mavorixaforem [průměr LS (SE) 7,41 (2,805)] ve srovnání s pacienty léčenými placebem [průměr LS (SE) 12,27 (2,443)] s průměrným rozdílem –4,85 [95% CI (–12,57; 2,86)]. Podobně byla anualizovaná míra infekce numericky nižší u pacientů léčených mavorixaforem [průměr LS (SE) 1,7 (0,5)] ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo [průměr LS

(SE) 4,2 (0,7)] s poměrem četnosti 0,417 [95% CI (0,220; 0,789)]. Během období 52 týdnů nebyl zjištěn rozdíl celkového skóre změn bradavic mezi ramenem léčby mavorixaforem a ramenem s placebem.

Fáze 2 studie (podpůrná)

V otevřené fázi 2 (studie 2) byla u 8 dospělých pacientů s WHIM syndromem hodnocena farmakodynamika mavorixaforu v dávkovém rozmezí 50 až 400 mg podávaného perorálně jednou denně. Dávky 300 až 400 mg dosáhly trvalého zvýšení ANC \geq 600 buněk/ μ l a ALC \geq 1 000 buněk/ μ l.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xolremdi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu WHIM syndromu (bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce a myelokathexie) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Další informace

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry mavorixaforu jsou uvedeny jako geometrický průměr (CV %) u dospělých s WHIM syndromem, pokud není uvedeno jinak. Koncentrace mavorixaforu v ustáleném stavu C_{\max} je 3 304 (58,6 %) ng/ml a hodnota AUC od 0 do 24 hodin (AUC_{0-24h}) je 13 970 (58,4 %) ng.h/ml následující po 400 mg dávce jednou denně.

Absorpce

Medián (rozmezí) doby do dosažení C_{\max} (t_{\max}) pro mavorixafor je 2,8 hodiny (1,9 až 4 hodiny) při nejvyšší schválené doporučené dávce.

Vliv potravy

Jídla s vysokým obsahem tuku: Po podání jednorázové dávky 400 mg přípravku Xolremdi spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku (1 000 kalorií, 50 % tuku) zdravým subjektům došlo ke snížení C_{\max} mavorixaforu o 66 % a AUC o 55 %.

Jídla s nízkým obsahem tuku: Po podání jednorázové dávky 400 mg přípravku Xolremdi spolu s jídlem s nízkým obsahem tuku (500 kalorií, 25 % tuku) zdravým subjektům došlo ke snížení C_{\max} mavorixaforu o 55 % a AUC o 51 %. Kromě toho byla po podání jednorázové dávky 400 mg přípravku Xolremdi společně s jídlem s nízkým obsahem tuku zdravým subjektům po nočním hladovění pozorována o 14 % vyšší C_{\max} mavorixaforu a o 18 % nižší AUC ve srovnání s podáním nalačno po dobu dalších 4 hodin po podání dávky přípravku Xolremdi (viz bod 4.2).

Distribuce

Distribuční objem mavorixaforu je 120 l/kg. Mavorixafor se váže *in vitro* na lidské plazmatické bílkoviny z více než 93 %.

Biotransformace

Za metabolismus mavorixaforu je primárně zodpovědný CYP3A4 a v menší míře CYP2D6.

Eliminace

Po podání jednorázové dávky 400 mg přípravku Xolremdi zdravým subjektům byl terminální poločas mavorixaforu 82 hodin se zdánlivou clearance 62 l/h. Mavorixafor vykazuje alespoň částečně nelineární zdánlivou clearance; při schválené doporučené dávce to však není klinicky významné.

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného mavorixaforu bylo u zdravých subjektů během 240hodinového sledovaného období vyloučeno 74,2 % podané dávky, z čehož 61,0 % podané radioaktivity bylo vyloučeno stolicí a 13,2 % (3 % v nezměněné formě) močí.

Linearita/nelinearita

Mavorixafor vykazuje nelineární farmakokinetiku s nárůstem C_{max} a AUC_{0-24h} větším než úměrným dávce v rozmezí dávek od 50 mg (0,125násobek doporučené dávky) do 400 mg. U zdravých subjektů se při nejvyšší schválené doporučené dávce dosáhne rovnovážného stavu mavorixaforu přibližně po 9 až 12 dnech.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Ve studii 2 zůstaly průměrné počty ANC při dávkách 50 až 200 mg během 24hodinového dávkovacího intervalu obecně pod prahovou hodnotou klinického přínosu 500 buněk/ μ l. U dávek 300 mg a 400 mg vzrostly průměrné počty ANC nad prahovou hodnotu přibližně 1 hodinu po podání dávky a zůstaly nad ní nebo na ní po celou dobu dávkovacího intervalu. K dosažení $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l a $AUC_{ALC} \geq 1\ 000/\mu$ l byla zapotřebí dávka mavorixaforu 300/400 mg jednou denně.

Studie lékových interakcí

Informace o interakcích s jinými léčivými přípravky naleznete v bodě 4.5.

Jiné léčivé přípravky: Po souběžném užívání s mavorixaforem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice kofeinu (substrát CYP1A2), losartanu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), furosemidu (substrát OAT1 a OAT3) a perorální antikoncepce.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Mavorixafor se metabolizuje v játrech. Účinek středně těžké až těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku mavorixaforu nebyl studován (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Renální clearance je pro mavorixafor vedlejší vylučovací cestou.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (ClCr 30 až méně než 90 ml/min) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mavorixaforu.

Farmakokinetika mavorixaforu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin nebyla studována (viz bod 4.2).

Starší pacienti

V klinických studiích přípravku Xolremdi u pacientů s WHIM syndromem byli 2 pacienti (5 %) ve věku 65 let a starší a žádný pacient nebyl ve věku 75 let a starší. Klinické studie nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby bylo možné určit, zda reagují odlišně od mladších pacientů.

Rasový/etnický původ

Vliv rasového/etnického původu na systémovou expozici mavorixaforu není znám.

Pohlaví

Vliv pohlaví na systémovou expozici mavorixaforu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici srovnatelné s expozicí při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití: testikulární toxicita, hepatotoxicita, retinální degenerace a atrofie.

Genotoxicita

Mavorixafor nebyl genotoxický v *in vitro* testu reverzní mutace bakterií (Amesův test), v *in vitro* testu chromozomálních aberací v kultivaci lidských lymfocytů ani v *in vivo* testu mikrojadérek v kostní dřeni potkanů.

Reprodukční toxicita

Studie reprodukce u zvířat prováděné za účelem hodnocení účinků mavorixaforu na reprodukci a embryofetální vývoj provedeny. Signalizace CXCR4/SDF-1 hraje důležitou roli v embryofetálním a placentárním vývoji u savců. U myši je CXCR4^{-/-} knockout letální pro embrya a způsobuje mnohočetnou vývojovou toxicitu, zejména v hematopoetickém, kardiovaskulárním a nervovém systému. Hladiny CXCR4/SDF-1 také hrají klíčovou roli při stimulaci proliferace a diferenciaci trofoblastů, které jsou nezbytné pro správný růst a funkci placenty u lidí. Na základě mechanismu účinku může přípravek Xolremdi při podání u těhotné ženy způsobit poškození plodu.

Vliv mavorixaforu na mužskou nebo ženskou fertilitu nebyl v určených reprodukčních toxikologických studiích studován.

V 39týdenní studii se zahájením léčby u mladých prepubertálních psů byly pozorovány změny varlat spočívající v degeneraci/atrofii semenotvorných kanálků včetně vyčerpání spermatogoniálních kmenových buněk při expozičních úrovních odpovídajících expozici u lidí při MRHD; podobné změny však nebyly pozorovány ve 13týdenní studii u pohlavně dospělých psů a ve 26týdenní studii u mladých psů v období puberty. Mechanismus, kterým mavorixafor tento účinek vyvolává, není znám, nelze však vyloučit souvislost s farmakologickým účinkem mavorixaforu. Neexistují žádné údaje o zotavení z tohoto účinku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E 3431(ii))
Mikrokrystalická celulóza (E 460(i))
Natrium-lauryl-sulfát
Natrium -stearyl-fumarát

Tobolka

Indigokarmín (E 132)
Želatína (E 441)
Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

Černý oxid železitý (E 172)

Isopropylalkohol

Butanol

Propylenglykol (E 1520)

Esterifikovaný šelak (E 904)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření lahvičky: 45 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kulatá bílá lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou s 38 mm dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem a štítkem. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo umístěné mezi vatou a uzávěrem.

Jsou k dispozici balení 60, 90 nebo 120 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

Hohenstaufengasse 9/DG

1010 Vídeň

Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2017/001

EU/1/26/2017/002

EU/1/26/2017/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Xolremdi na trh v každém členském státu se MAH musí dohodnout na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a veškerých dalších aspektů programu, s příslušnou národní kompetentní autoritou.

Edukační program je zaměřen na snížení potenciálního rizika embryotální toxicity spojené s přípravkem Xolremdi.

MAH zajistí, aby v každém členském státu, kde se přípravek Xolremdi uvádí na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se předpokládá předepisování přípravku Xolremdi, přístup k následujícímu edukačnímu balíčku, nebo jim tento byl poskytnut:

- Edukační materiály pro lékaře

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde se přípravek Xolremdi uvádí na trh, obdrželi všichni pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že budou přípravek Xolremdi užívat, následující edukační balíček:

- Karta pacienta

Edukační materiál pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- **Příručka pro zdravotnické pracovníky**
 - Xolremdi může v případě užívání těhotnými ženami způsobovat embryofetální poškození.
 - Xolremdi je kontraindikován u těhotných žen.
 - Těhotenský status pacientek, které mohou otěhotnět a které se zabývají činnostmi s reprodukčním potenciálem, má být před podáním přípravku Xolremdi ověřen.
 - Pacientky, které mohou otěhotnět, se musí vyhybat otěhotnění tak, že budou během léčby přípravkem Xolremdi a tři týdny po poslední dávce používat účinnou metodu antikoncepce (např. dvojitou bariérovou antikoncepci).
 - Pacienti mužského pohlaví mají v době užívání přípravku Xolremdi a nejméně tři týdny po ukončení léčby s ženskými partnerkami, které mohou otěhotnět, používat během pohlavního styku kondomy.
 - Léčba přípravkem Xolremdi má být přerušena, pokud pacientka plánuje otěhotnět nebo už otěhotněla.
 - Karta pacienta je přiložena v balení přípravku a zdravotnický pracovník má před zahájením léčby informovat každou pacientku, která může otěhotnět i každého pacienta s partnerkami ve fertilním věku o účelu a důležitosti karty.
 - V případě zjištění těhotenství je třeba podniknout příslušné kroky a pacienti mají od odborného lékaře obdržet vhodné poučení k možným krokům.

Edukační balíček pro pacienty:

- Příbalová informace
- Karta pacienta
- **Karta pacienta:**
 - Varování neužívat přípravek Xolremdi v případě těhotenství. U přípravku Xolremdi existuje potenciální riziko pro nenarozené dítě.
 - Pokyn používat u žen, které mohou otěhotnět, během léčby přípravkem Xolremdi a tři týdny po poslední dávce vysoce účinné antikoncepční metody (např. dvojitá bariérová antikoncepce).
 - Pokyn pro pacienty (muže), aby během léčby přípravkem Xolremdi a tři týdny po poslední dávce při pohlavním styku s partnerkou, která může otěhotnět, používali účinnou metodu antikoncepce.
 - Pokyn obrátit se ihned na příslušného zdravotnického pracovníka, pokud existuje podezření na těhotenství.
 - Pokyn přečíst si příbalovou informaci s dalšími informacemi a poradenstvím.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Neintervenční peregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem hodnocení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti mavorixaforu při léčbě syndromu WHIM (bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce a myelokathexie) ke zvýšení počtu cirkulujících zralých neutrofilů a lymfocytů u pacientů ve věku 12 let a starších, držitel rozhodnutí o registraci provede a předloží výsledky neintervenční studie založené na registru pacientů shromažďujícím jak sledované parametry bezpečnosti, tak i účinnosti.</p>	<p>Každoročně (v rámci ročního přehodnocení)</p>
<p>Za účelem zajištění adekvátního monitorování bezpečnosti a účinnosti mavorixaforu u pacientů ve věku 12 let a starších s WHIM syndromem (bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce a myelokathexie) s cílem zvýšit počet cirkulujících zralých neutrofilů a lymfocytů bude držitel rozhodnutí o registraci každoročně poskytovat aktualizované informace o všech nových poznatecích týkajících se bezpečnosti a účinnosti mavorixaforu.</p>	<p>Každoročně (v rámci ročního přehodnocení)</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xolremdi 100 mg tvrdé tobolky
mavorixafor

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg mavorixaforu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření spotřebujte do 45 dnů.
Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2017/001 60 tvrdých tobolek
EU/1/26/2017/002 90 tvrdých tobolek
EU/1/26/2017/003 120 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Xolremdi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xolremdi 100 mg tvrdé tobolky
mavorixafor

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg mavorixaforu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření spotřebujte do 45 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2017/001 60 tvrdých tobolek
EU/1/26/2017/002 90 tvrdých tobolek
EU/1/26/2017/003 120 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA KARTĚ PACIENTA

Karta pacienta – přípravek Xolremdi (mavorixafor)

TĚHOTENSTVÍ A ANTIKONCEPCE

Tato karta obsahuje důležité informace o přípravku Xolremdi.

- Pokud jste těhotná nebo si myslíte, že můžete být těhotná, přípravek Xolremdi neužívejte, protože by mohl poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Pokud můžete otěhotnět, musíte při užívání přípravku Xolremdi a tři týdny po poslední dávce používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (např. dvojitou bariérovou metodu).
- Pokud jste pacient (muž) a Vaše partnerka může otěhotnět, musíte při užívání přípravku Xolremdi a tři týdny po poslední dávce používat kondom.
- Pokud si Vy nebo Vaše partnerka myslíte, že mohlo dojít k otěhotnění, ihned se obraťte na svého lékaře.

Přečtěte si také pozorně příbalovou informaci, protože obsahuje důležité informace. Máte-li jakékoli dotazy k přípravku Xolremdi, promluvte si se svým lékařem.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xolremdi 100 mg tvrdé tobolky mavorixafor

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Uvnitř balení najdete kartu pacienta, kterou si pozorně přečtěte.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xolremdi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xolremdi užívat
3. Jak se přípravek Xolremdi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xolremdi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xolremdi a k čemu se používá

Přípravek Xolremdi obsahuje léčivou látku mavorixafor. Mavorixafor patří do skupiny léků známých jako ostatní imunostimulancia.

Přípravek Xolremdi se používá u pacientů od věku 12 let k léčbě WHIM syndromu (bradavice, hypogamaglobulinemie, infekce a myelokathexie).

Hypogamaglobulinemie je stav, při kterém je hladina protilátek nízká. Myelokathexie je stav, při kterém tělo nedokáže uvolňovat zralé krvinky z kostní dřeně.

WHIM syndrom je vrozená porucha způsobená mutacemi (změnami) v genech člověka, které ovlivňují imunitní systém a ztěžují tělu boj s infekcemi. Přípravek Xolremdi se používá u pacientů s WHIM syndromem způsobeným změnou v genu *CXCR4*.

Léčivá látka v přípravku Xolremdi, mavorixafor, působí tak, že zvyšuje pohyb imunitních buněk z kostní dřeně do krve. Zvýšený počet imunitních buněk v krvi snižuje riziko infekce u pacientů s WHIM syndromem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xolremdi užívat

Neužívejte přípravek Xolremdi

- jestliže jste alergický(á) na mavorixafor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná,

- jestliže užíváte léky, které se v těle rozkládají pomocí jaterního enzymu (bílkoviny) známého jako CYP2D6, jako jsou například léky k:
 - o zmírnění kašle (např. kodein, dextromethorfan);
 - o léčbě bolesti (například kodein, tramadol).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xolremdi se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže

- jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět,
- máte rizikové faktory k prodloužení intervalu QTc (abnormální elektrická aktivita srdce, která ovlivňuje jeho rytmus), jako například:
 - o hypokalemie (nízká hladina draslíku v krvi),
 - o městnavé srdeční selhání (když srdce nepumpuje krev tak, jak by mělo),
 - o syndrom dlouhého QT intervalu (srdeční rytmus, který způsobuje rychlý, chaotický srdeční tep) nebo užíváte léky, které mohou způsobit prodloužení intervalu QTc nebo zvýšit hladinu přípravku Xolremdi v krvi (viz „Další léčivé přípravky a Xolremdi“).

Může to zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků ovlivňujících elektrickou aktivitu srdce, jako jsou torsades de pointes (abnormální elektrická aktivita srdce s život ohrožující poruchou rytmu), závažné arytmie (abnormální nebo nepravidelný srdeční rytmus) a náhlé úmrtí. V takovém případě lékař upraví všechny ovlivnitelné rizikové faktory prodloužení intervalu QTc a zkontroluje elektrickou aktivitu srdce před a během léčby přípravkem Xolremdi a může se rozhodnout, že Vám podá nižší dávku nebo Vám doporučí, abyste přípravek Xolremdi neužíval(a).

Děti a dospívající

Tento lék nepodávejte dětem mladším 12 let. U těchto pacientů nebyl zkoumán.

Tento lék nepodávejte dětem ve věku od 2 do 11 let, protože není známo, zda je pro ně bezpečný. Tento lék nepodávejte dětem mladším 2 let, protože může způsobit vývojové vady.

Další léčivé přípravky a Xolremdi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky a doplňky stravy **se nemají užívat spolu s přípravkem Xolremdi**, protože mohou snížit účinnost přípravku Xolremdi tím, že snižují jeho množství v krvi. Před užitím přípravku Xolremdi informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte některý z následujících léků k:

- léčbě úzkosti a deprese (**třezalka tečkovaná**);
- léčbě zhoubného nádorového onemocnění (například **apalutamin, enzalutamid, mitotan**);
- léčbě epileptických záchvatů a dalších stavů (například **karbamazepin, fenytoin, fenobarbital**);
- léčbě infekcí (**rifampicin**, pouze při použití po dobu 5 dnů a více).

Následující léky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Xolremdi tím, že zvyšují množství přípravku Xolremdi v krvi:

- léky používané k léčbě plísňových infekcí (například **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol**);
- antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí (například **klarithromycin, erythromycin**);
- léky používané k léčbě deprese (například **nefazodon**);
- léky používané k léčbě srdečních onemocnění (například **amiodaron, diltiazem, verapamil**).

Xolremdi může zvýšit nežádoucí účinky následujících léčivých přípravků tím, že zvyšuje jejich množství v krvi:

- léky používané k úlevě od alergie (například **fexofenadin**);
- léky používané k léčbě krevních onemocnění (například **dabigatran-etexilát, edoxaban**);
- léky k léčbě virových infekcí (například **telaprevir**);
- léky používané k léčbě infekce HIV a AIDS (například **atazanavir**);
- léky používané k léčbě zhoubného nádorového onemocnění (například **ribociklib, ceritinib, everolimus**);

- antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí (například **telithromycin**);
- léky používané k léčbě úzkosti nebo poruch spánku (například **midazolam, alprazolam**);
- léky používané k léčbě srdečních onemocnění (například **digoxin**).

Přípravek Xolremdi může snížit účinnost následujících léčivých přípravků tím, že snižuje jejich množství v krvi:

- **metformin**, lék používaný k léčbě cukrovky.

Následující léky mohou zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků ovlivněním elektrické činnosti srdce při užívání s přípravkem Xolremdi:

- léky používané k léčbě nepravidelného srdečního rytmu (například **amiodaron, disopyramid, prokainamid**).
- Jiné léky, které ovlivňují elektrickou činnost srdce (například **chlorochin, halofantrin, klarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid a intravenózní ondansetron**).

Pokud užíváte některý z výše uvedených léků, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka před užitím přípravku Xolremdi.

Přípravek Xolremdi s jídlem a pitím

Vyvarujte se požívání potravin obsahujících grapefruit, protože grapefruit může zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Xolremdi.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Tento lék neužívejte, pokud jste těhotná, protože se předpokládá, že by mohl poškodit nenarozené dítě. Před zahájením léčby máte mít negativní těhotenský test.

O jeho použití během těhotenství existuje málo údajů nebo neexistují žádné údaje. Na základě toho, jak tento lék působí, by mohl poškodit Vaše nenarozené dítě.

Ženská a mužská antikoncepce

Uvnitř balení přípravku Xolremdi najdete kartu pacienta, kterou si pozorně přečtěte.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Xolremdi a po dobu tří týdnů po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci (např. dvojitou bariérovou antikoncepci, jako je kondom a vaginální pesar). Lékař Vám poradí vhodné metody antikoncepce. Pokud během léčby otěhotníte, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Pokud jste muž, musíte používat kondom při pohlavním styku s partnerkou, která může otěhotnět, a to po dobu užívání přípravku Xolremdi a ještě po dobu tří týdnů po poslední dávce. Pokud Vaše partnerka otěhotní, musíte to oznámit svému lékaři.

Kojení

Přípravek Xolremdi nebyl u kojících žen studován. Není totiž známo, zda přípravek Xolremdi přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař s Vámi prodiskutuje potenciální rizika léčby přípravkem Xolremdi v období kojení.

Plodnost

Neexistují žádné údaje o účinku přípravku Xolremdi na plodnost u mužů a žen. Na základě studií na zvířatech může přípravek Xolremdi snižovat plodnost u mužů. Před zahájením léčby se poradte svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xolremdi může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se u Vás objeví závratě nebo mdloby, neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Xolremdi obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Xolremdi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Xolremdi je:

- U pacientů s tělesnou hmotností **vyšší než 50 kg**: 400 mg (čtyři 100mg tobolky) užívané perorálně (ústí), nejméně 30 minut před snídaní nalačno po celonočním lačnění.
- U pacientů s tělesnou hmotností **nižší nebo rovnou 50 kg**: 300 mg (tři 100mg tobolky) užívané perorálně, nejméně 30 minut před snídaní nalačno po celonočním lačnění.

Lékař Vám může doporučit nižší dávku, pokud užíváte jiné léky, které mohou při současném užívání s přípravkem Xolremdi způsobit závažné nežádoucí účinky.

Tobolky přípravku Xolremdi se mají polykat celé a nemají se otevírat, lámat ani žvýkat.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Xolremdi je určen k použití u pacientů ve věku od 12 let.

Tento lék nepodávejte dětem ve věku od 2 do 11 let, protože není známo, zda je pro ně bezpečný. Tento lék nepodávejte dětem mladším 2 let, protože může způsobit vývojové vady.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xolremdi, než jste měl(a)

Pokud užijete více přípravku Xolremdi, než jste měl(a), přestaňte tento lék užívat a sdělte to okamžitě svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xolremdi

Pokud zapomenete tento lék užít ráno, vynechte dávku pro daný den a další dávku užijte následujícího rána podle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xolremdi

Lékař má určit, jak dlouho máte užívat přípravek Xolremdi a kdy může být léčba ukončena. Nepřestávejte užívat svůj lék, dokud Vám to nedoporučí lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- Pocit na zvracení
- Bolest břicha
- Porucha trávení (dyspepsie)
- Průjem
- Zvracení
- Bolest hlavy
- Vyrážka, včetně vyrážky s malými, plochými, zbarvenými skvrnami (makulózní vyrážka), svědící vyrážka a vyrážka s malými, vyvýšenými pupínky (papulózní vyrážka)

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Závrať
- Mdloba (synkopa)
- Krvácení z nosu (epistaxe)
- Suchá kůže
- Červené, šupinaté skvrny na kůži, doprovázené svěděním a nepříjemnými pocity (psoriáziformní dermatitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xolremdi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po prvním otevření lahvičky má být lék použit do 45 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xolremdi obsahuje

- Léčivou látkou je mavorixafor. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg mavorixaforu.
- Dalšími složkami jsou:
Obsah tobolky: koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), sodná sůl kroskarmelosy (E 468), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E 3431(ii)), mikrokrystalická celulóza (E 460(i)), natrium-lauryl-sulfát a natrium-stearyl-fumarát. Viz bod 2 „Přípravek Xolremdi obsahuje sodík“.
Tobolka: indigokarmín (E 132), želatina (E 441) a oxid titaničitý (E 171).
Potiskový inkoust: koncentrovaný roztok amoniaku (E 527), černý oxid železitý (E 172), isopropylalkohol, butanol propylenglykol (E 1520) a esterifikovaný šelak (E 904).

Jak přípravek Xolremdi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xolremdi 100 mg je dodáván jako neprůhledná bílá tvrdá tobolka (tobolka) se světle modrým víčkem. Na bílém těle tobolky je černým inkoustem vytištěno „100 mg“ a na světle modrém víčku tobolky je černým inkoustem vytištěno „MX4“.

Přípravek Xolremdi je balen do kulaté bílé lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem s integrovaným vysoušedlem a štítkem. Lahvička obsahuje 60, 90 nebo 120 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Vídeň
Rakousko

Výrobce

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2
73614 Schorndorf
Německo

Tato příbalová informace byla revidována v

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH
OKOLNOSTÍ PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Registrace přípravku za výjimečných okolností**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena registrace za výjimečných okolností, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.