

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xolremdi 100 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 100 mg mavorixafor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler af størrelse 1 (længde ca. 19,4 mm), med hvid underdel og lyseblå overdel. Kapslens hvide underdel har påtrykt "100 mg" med sort blæk, og kapslens lyseblå overdel har påtrykt "MX4" med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xolremdi er indiceret til patienter i alderen 12 år og derover til behandling af WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinæmi, infektioner og myelokateksi) for at øge antallet af cirkulerende modne neutrofiler og lymfocytter.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen må kun iværksættes af speciallæger med erfaring i diagnosticering eller behandling af immundefekter.

Dosering

Den anbefalede dosis er:

- ved vægt over 50 kg: 400 mg (fire 100 mg kapsler) oralt én gang dagligt på tom mave efter faste natten over og mindst 30 minutter før et måltid.
- ved vægt under eller lig med 50 kg: 300 mg (tre 100 mg kapsler) oralt én gang dagligt på tom mave efter faste natten over og mindst 30 minutter før et måltid.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den næste dosis tages som planlagt. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Dosisændringer

Samtidig brug af Xolremdi og potente eller moderate CYP3A4-hæmmere

Ved samtidig brug med en potent CYP3A4-hæmmer skal den daglige dosis af reduceres til 200 mg.

Ved samtidig brug med en moderat CYP3A4-hæmmer skal patienten overvåges hyppigere for bivirkninger ved Xolremdi, der kan være forbundet med en øget eksponering for mavorixafor (se pkt. 4.5), og den daglige dosis af Xolremdi skal reduceres i trin på 100 mg efter klinisk behov, dog ikke til en dosis på under 200 mg.

Samtidig brug af Xolremdi og P-gp-hæmmere

Ved samtidig brug med en P-gp-hæmmer skal patienten overvåges hyppigere for bivirkninger ved Xolremdi, der kan være forbundet med en øget eksponering for mavorixafor (se pkt. 4.5), og den daglige dosis af Xolremdi skal reduceres i trin på 100 mg efter klinisk behov, dog ikke til en dosis på under 200 mg.

Særlige populationer

Risiko for QTc-forlængelse

Vurdering og overvågning af QTc er påkrævet hos patienter med risikofaktorer for QTc-forlængelse og/eller ved samtidig brug med lægemidler, som vides at kunne forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.4). Hvis dosisreduktion er nødvendig, skal den daglige dosis reduceres i trin på 100 mg, dog ikke til en dosis på under 200 mg. Det kan være nødvendigt at seponere Xolremdi (se pkt. 4.4).

Ældre

Der er begrænsede data om patienter i alderen 65 år og derover.

Nedsat nyrefunktion

Xolremdis sikkerhed og virkning hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 15 til under 30 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance på under 15 ml/min) er ikke klarlagt. Det frarådes at administrere Xolremdi til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet. Der er ingen anbefalet dosisjustering til patienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min, herunder patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Xolremdis sikkerhed og virkning hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7) er ikke klarlagt. Anvendelse af Xolremdi frarådes hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Der er ingen anbefalet dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Xolremdis sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til 11 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Xolremdi bør ikke anvendes til børn i alderen < 2 år, da eksponering for mavorixafor kan forårsage udviklingsrelaterede defekter (se pkt. 5.3).

Administration

Xolremdi er til oral anvendelse.

Kapslerne skal tages på tom mave efter faste natten over og mindst 30 minutter før et måltid. Se pkt. 5.2.

For at sikre produktets virkning og stabilitet skal kapslerne synkes hele og må ikke åbnes, knækkes over eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anvendelse sammen med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP2D6 (f.eks. dextromethorphan, kodein, tramadol) (se pkt. 4.5).

Under graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Reproduktionstoksicitet

Baseret på mavorixafor's virkningsmekanisme kan det forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde (se pkt. 4.3, 4.6 og 5.3).

Status for graviditet hos kvindelige patienter i den fertile alder, der kan risikere at blive gravide, skal verificeres, inden behandling med Xolremdi påbegyndes. Kvindelige patienter i den fertile alder skal undgå at blive gravide ved at anvende sikker kontraktion (f.eks. dobbeltbarriere-kontraktion) under behandlingen med Xolremdi og i tre uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.6 og 5.3).

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge kondom under samleje, mens de tager Xolremdi og i mindst tre uger efter behandlingens ophør.

Hvis der er forekommet eksponering for mavorixafor under graviditet, skal den kvindelige patient straks kontakte sin læge, og behandlingen med mavorixafor skal ophøre.

For at hjælpe sundhedspersoner og patienter med at minimere den potentielle risiko for embryoføtal toksicitet vil en vejledning til sundhedspersoner blive uddelt til sundhedspersoner, der har erfaring med behandling af WHIM-syndrom, og der vil være et patientkort i produktpakningen.

QTc-forlængelse

Mavorixafor forårsager koncentrationsafhængig QTc-forlængelse (se pkt. 5.1). Samtidig brug af Xolremdi og andre produkter, der forlænger QTc-intervallet, kan resultere i en større forlængelse af QTc-intervallet samt bivirkninger forbundet med forlængelse af QTc-intervallet, herunder torsades de pointes, andre alvorlige arytmier og pludselig død.

Hvis nogen af risikofaktorerne for QTc-forlængelse kan modificeres, skal de tilpasses, og QTc skal vurderes ved baseline og overvåges under behandlingen som klinisk indiceret hos patienter med risikofaktorer for QTc-forlængelse (f.eks. kongestiv hjerteinsufficiens, langt QT-syndrom, hypokaliæmi), eller som samtidig får lægemidler, der øger eksponeringen for mavorixafor, og/eller aktive stoffer, som vides at kunne forlænge QTc-intervallet. Det kan være nødvendigt at reducere dosis (se pkt. 4.2) eller seponere Xolremdi.

Patienter uden bekræftede CXCR4-genvarianter

Xolremdis virkning og sikkerhed hos patienter med WHIM-syndrom, som ikke bærer patogene CXCR4-varianter, er ikke klarlagt.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Oplysninger om lægemiddelinteraktion mellem Xolremdi og potentielle samtidige lægemidler er sammenfattet i tabel 1, tabel 2 og tabel 3.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Tabel 1: Xolremdis virkning på andre lægemidler (listen er ikke udtømmende)

Lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer. Middelforhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Anbefaling vedrørende administration samtidigt med Xolremdi
<i>CYP2D6-substrater</i>		
f.eks. dextromethorphan, kodein, tramadol	<i>Dextromethorphan</i> ^b ↑ C _{max} med 6,5 gange (5,1 til 8,3) ↑ AUC med 9 gange (6,5 til 12,3).	Mavorixafor er en CYP2D6-hæmmer. Samtidig brug af Xolremdi og lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP2D6, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Efter seponering af mavorixafor kan den hæmmende virkning på CYP2D6 vedvare. En udvaskningsperiode på cirka 30 dage (svarende til 9 halveringstider) skal overvejes før påbegyndelse af behandling med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP2D6.
<i>CYP3A4-substrater</i>		
f.eks. midazolam, alprazolam, everolimus, telithromycin, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} med 1,1 gange (1,0 til 1,3) ↑ AUC med 1,7 gange (1,4 til 2,1).	Mavorixafor er en CYP3A4-hæmmer. CYP3A4-substratrelaterede bivirkninger skal overvåges hyppigere ved anvendelse samtidigt med CYP3A4-substrater, hvor minimale ændringer i substratkonsentrationen kan føre til alvorlige bivirkninger.
<i>P-gp-substrater</i>		
digoxin	<i>Digoxin</i> ^c ↑ C _{max} med 1,5 gange (1,3 til 1,8) ↑ AUC med 1,6 gange (1,4 til 1,9)	Når Xolremdi anvendes samtidig med digoxin, skal serumkoncentrationerne af digoxin måles, før samtidig brug af Xolremdi påbegyndes, og overvågningen af serumdigoxinkoncentrationerne skal fortsættes som anbefalet i produktresuméet for digoxin.
<u><i>Andre P-gp-substrater</i></u> f.eks. dabigatranetexilat, edoxaban, fexofenadin	Interaktion er ikke undersøgt.	P-gp-substratrelaterede bivirkninger skal overvåges hyppigere, når Xolremdi anvendes samtidigt med andre P-gp-substrater, hvor minimale ændringer i substratkonsentrationen kan føre til alvorlige bivirkninger.
<i>OCT2/MATE1-substrater</i>		
metformin	<i>Metformin</i> ^d ↓ C _{max} med 35 % (17 til 49 %) ↓ AUC med 35 % (20 til 47 %)	Overvåg for glykæmisk kontrol, og juster dosis af metformin efter behov. Mavorixafor kan nedsætte middelværdien af C _{max} og AUC for metformin, hvilket kan reducere metformins virkning. Mekanismen bag denne interaktion er ukendt.

^a Alle interaktionsstudier er udført med raske forsøgsdeltagere.

^b Samtidig brug med Xolremdi 400 mg

^c Samtidig brug af en enkelt oral dosis af en transportercocktail indeholdende 0,25 mg digoxin med Xolremdi doseret til steady state (400 mg/dag).

^d Samtidig brug af en enkelt oral dosis af en transportercocktail indeholdende 10 mg metformin med Xolremdi doseret til steady state (400 mg/dag).

Tabel 2: Andre lægemidlers virkning på Xolremdi (listen er ikke udtømmende)

Lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer. Middelforhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Anbefaling vedrørende administration samtidigt med Xolremdi
CYP3A4-induktorer		
f.eks. apalutamid, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampicin, phenobarbital, perikon	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Mavorixafor C _{max} ↓ Mavorixafor AUC	Mavorixafor er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug med en potent CYP3A4-induktor forventes at reducere koncentrationen af mavorixafor, hvilket kan reducere den terapeutiske virkning af Xolremdi. Samtidig brug frarådes.
Potente eller moderate CYP3A4-hæmmere		
f.eks. itraconazol, amiodaron, diltiazem, fluconazol, ketoconazol, clarithromycin, erythromycin, nefazodon.	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ Mavorixafor-eksponering med cirka 2 gange <i>Forventet:</i> ↑ Mavorixafor C _{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug med potente eller moderate CYP3A4-hæmmere forventes at øge eksponeringen for mavorixafor og kan øge risikoen for bivirkninger. Ved brug sammen med en potent CYP3A4-hæmmer skal den daglige dosis reduceres til 200 mg (se pkt. 4.2). Ved brug sammen med en moderat CYP3A4-hæmmer skal patienten overvåges hyppigere for bivirkninger, og den daglige dosis skal reduceres i trin på 100 mg <i>efter klinisk behov</i> , dog ikke til en dosis på under 200 mg (se pkt. 4.2).
P-gp-hæmmere		
itraconazol (200 mg), verapamil	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ Mavorixafor-eksponering med cirka 2 gange <i>Forventet:</i> ↑ Mavorixafor C _{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor er et P-gp-substrat. Ved samtidig brug med P-gp-hæmmere skal patienten overvåges hyppigere for bivirkninger ved Xolremdi, der kan være forbundet med en øget eksponering for mavorixafor, og den daglige dosis af Xolremdi skal reduceres i trin på 100 mg <i>efter klinisk behov</i> , dog ikke til en dosis på under 200 mg (se pkt. 4.2).

^a Alle interaktionsstudier er udført med raske forsøgsdeltagere.

^b Samtidig brug af Xolremdi 200 mg og 200 mg itraconazol.

Tabel 3: Interaktion mellem antiarytmika og andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet

Lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer. Middelforhold (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende administration samtidigt med Xolremdi
<p>Antiarytmika (blandt andet amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol)</p> <p>Andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (blandt andet chloroquin, halofantrin, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid og intravenøs ondansetron)</p>	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p> <p>Forventes at forlænge QTc-intervallet</p>	<p>Xolremdi forårsager koncentrationsafhængig QTc-forlængelse. Samtidig brug af Xolremdi og andre produkter, der er forbundet med QTc-forlængelse, kan føre til en forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.4 og 5.1).</p> <p>Vurdering og overvågning af QTc er påkrævet ved samtidig brug med lægemidler, som vides at kunne forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis dosisreduktion er nødvendig, skal den daglige dosis reduceres i trin på 100 mg, dog ikke til en dosis på under 200 mg. Det kan være nødvendigt at seponere Xolremdi (se pkt. 4.2 og 4.4).</p>

Mad

Patienterne skal informeres om at undlade at spise eller drikke produkter med grapefrugt, da grapefrugt er en potent CYP3A4-hæmmer og kan øge risikoen for bivirkninger ved Xolremdi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos mænd og kvinder

Status af graviditet hos kvindelige patienter i den fertile alder, der kan risikere at blive gravide, skal verificeres, inden behandling med Xolremdi påbegyndes. Kvindelige patienter i den fertile alder skal undgå at blive gravide ved at anvende sikker kontraktion (f.eks. dobbeltbarriere-kontraktion) under behandlingen med Xolremdi og i tre uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.4).

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge kondom under samleje, mens de tager Xolremdi og i mindst tre uger efter behandlingens ophør.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af mavorixafor til gravide kvinder.

Baseret på mavorixafor's virkningsmekanisme kan det forårsage fosterskader, når det anvendes til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Xolremdi er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der er forekommet eksponering for mavorixafor under graviditet, skal den kvindelige patient straks kontakte sin læge, og behandlingen med mavorixafor skal seponeres.

Amning

Mavorixafor er ikke blevet undersøgt hos ammende kvinder. Det er ukendt, om mavorixafor/metabolitter udskilles i human og mælk hos dyr.

En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre under behandlingen og i tre uger efter den sidste dosis, eller om behandlingen med Xolremdi skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til fordele for moderen ved behandling med Xolremdi.

Fertilitet

Mavorixafors virkning på menneskers fertilitet er ukendt. Mavorixafors virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet blev ikke undersøgt i specifikke studier af reproduktionstoksikologi. I studier af toksicitet efter gentagne doser med kronisk varighed blev der observeret testikelforandringer i ét studie, hvor behandling blev påbegyndt hos unge præpubertale hunde. Relevansen af disse fund for mandlige patienter er ukendt (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xolremdi kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever bivirkninger fra nervesystemet.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De sikkerhedsdata, der er beskrevet nedenfor, afspejler eksponering hos 38 patienter med WHIM-syndrom, som fik behandling med mavorixafor, med en behandlingsvarighed fra mindre end 6 måneder (7 patienter) til 4 år (7 patienter), og en median eksponeringsvarighed på 2 år. De mest almindeligt observerede bivirkninger, uanset grad, var gastrointestinale bivirkninger [kvalme (21,1 %), diarré (18,4 %), opkastning (13,2 %), dyspepsi (10,5 %), abdominalsmerter (10,5 %)], udslæt (13,2 %) og hovedpine (10,5 %).

Bivirkninger vedrørende mave-tarm-kanalen kan forekomme efter påbegyndelse af Xolremdi. Disse reaktioner forsvinder normalt inden for de første 3 måneder, også selvom behandlingen med Xolremdi fortsættes.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske forsøg med mavorixafor, er anført nedenfor i tabel 4. Disse forsøg omfattede to kliniske forsøg, hvor 38 patienter med WHIM-syndrom blev behandlet med mavorixafor.

Bivirkningerne er anført i tabel 4 i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
	Synkope	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig
	Diarré	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Abdominalsmarter	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt*	Meget almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Psoriasisform dermatitis	Almindelig

*Denne gruppering indeholder følgende foretrukne termer i MedDRA:

Udslæt: makuløst udslæt, kløende udslæt, papuløst udslæt

Pædiatrisk population

I det pivotale fase 3-studie X4P-001-103 var 7 ud af 14 patienter, som fik behandling med mavorixafor, i alderen 12 til < 18 år. Ingen patienter i fase 2-studiet X4P-001-MKKA var under 18 år.

Sikkerhedsprofilen hos patienter i alderen 12 til < 18 år var den samme som den, der er observeret for den samlede population af voksne og unge patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes intet specifikt antidot og ingen specifik terapeutisk intervention, der kan forbedre elimination af mavorixafor. I tilfælde af overdosering anbefales det at stoppe behandlingen og iværksætte symptomatisk, understøttende behandling som klinisk indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, andre immunstimulanter, ATC-kode: L03AX24.

Virkningsmekanisme

Mavorixafor er en CXC-kemokinreceptor 4 (CXCR4)-antagonist, der blokerer bindingen af CXCR4-liganden, stromal-deriveret faktor-1 α (SDF-1 α)/CXC-kemokinligand 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 spiller en rolle i leukocytters transport og i, at de kan finde til og fra knoglemarvskompartimentet. Mutationer i CXCR4-receptorgenet, der forstærker denne funktion, og som forekommer hos patienter med WHIM-syndrom, fører til øget respons på CXCL12 og tilbageholdelse af leukocytter i knoglemarven. Mavorixafor hæmmer responset på CXCL12 i både vildtype og muterede CXCR4-varianter forbundet med WHIM-syndrom. Behandling med mavorixafor resulterer i øget mobilisering af neutrofiler, lymfocytter og monocytter fra knoglemarven til det perifere kredsløb.

Farmakodynamisk virkning

Absolut neutrofilital (ANC) og absolut lymfocytal (ALC) toppede 4 timer efter dosering af Xolremdi og vendte tilbage til baseline inden for 24 timer efter dosering. Ved mavorixafor-doser på 50 mg (0,125 gange den maksimale anbefalede dosis) til 400 mg én gang dagligt, var højere eksponering for mavorixafor ved steady state forbundet med længere middelværdier for tid (timer) over ANC-tærsklen (TAT_{ANC}) på 500 celler/ μ l og længere middelværdi for tid (timer) over ALC-tærsklen (TAT_{ALC}) på 1 000 celler/ μ l over en periode på 24 timer.

Hjerteelektrofysiologi

I et QT-studie var den maksimale middelværdi for stigning i QTc-intervallet 15,6 ms (øvre grænse for 90 % konfidensinterval = 19,8 ms) efter administration af Xolremdi 800 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis) til raske frivillige. Se pkt. 4.4.

Klinisk virkning og sikkerhed

Xolremdi blev vurderet i to kliniske studier. Studie X4P-001-103 (herefter omtalt som studie 1) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk fase 3-multicenterhovedstudie med voksne og unge patienter (i alderen 12 år og derover) med WHIM-syndrom. Studie X4P-001-MKKA (herefter omtalt som studie 2) var et støttende åbent fase 2-studie med voksne patienter med WHIM-syndrom.

Fase 3-studie (pivotal)

Xolremdis virkning hos voksne og unge patienter i alderen 12 til < 18 år med WHIM-syndrom blev evalueret i det 52 uger lange randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede periode i studie 1. Alle inkluderede patienter havde en genotypebekræftet variant af CXCR4, der var forenelig med WHIM-syndrom, og et bekræftet $ANC \leq 400$ celler/ μ l. Mavorixafor 400 mg blev administreret oralt én gang dagligt til voksne og unge, der vejede > 50 kg, og 200 mg én gang dagligt til unge, der vejede ≤ 50 kg. Patienterne fik lov til at fortsætte (men ikke påbegynde) immunglobulinbehandling med samme dosis. Brug af andre CXCR4-antagonister eller granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF) var ikke tilladt.

31 patienter blev randomiseret 1:1 til at få enten placebo (n = 17) eller mavorixafor (n = 14) én gang dagligt i 52 uger. Patientdemografi og sygdomskaraktistika ved baseline er vist i tabel 5.

Tabel 5: Demografi og karakteristika ved baseline hos patienter med WHIM-syndrom (studie 1)

Demografi og sygdomskaraktistika	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Demografi		
Middelværdi for alder (år) (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Aldersgruppe, n (%)	-	-
12 til < 18 år	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 år	7 (50,0)	9 (52,9)
Køn, n (%)	-	-
Mænd	5 (35,7)	8 (47,1)
Kvinder	9 (64,3)	9 (52,9)
Etnisk oprindelse, n (%)	-	-
Hvid	13 (93)	16 (94)
Asiat	0	1 (6)
Anden	1 (7)	0

Demografi og sygdomskarakteristika	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Sygdomskarakteristika		
Ig-brug ved baseline, n (%)	-	-
Ja	6 (42,9)	8 (47,1)
Middelværdi for absolut neutrofilital (ANC) ved baseline (celler/ μ l) (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Middelværdi for absolut lymfocytital (ALC) ved baseline (celler/ μ l) (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Forkortelser: SD = standardafvigelse, Ig = immunglobulin.

Bemærk: Procentdele er beregnet baseret på antallet af patienter inden for hvert karakteristikum som nævner.

Det primære virkningsendepunkt var forbedring i ANC målt ved middelværdi for tid (timer) over ANC-tærsklen (TAT_{ANC}) på 500 celler/ μ l, som blev vurderet over en periode på 24 timer 4 gange i løbet af studiet (hver 3. måned i 12 måneder). Over perioden på 52 uger var TAT_{ANC} statistisk signifikant større hos patienter, som fik behandling med mavorixafor, sammenlignet med placebo. Se tabel 6 og figur 1.

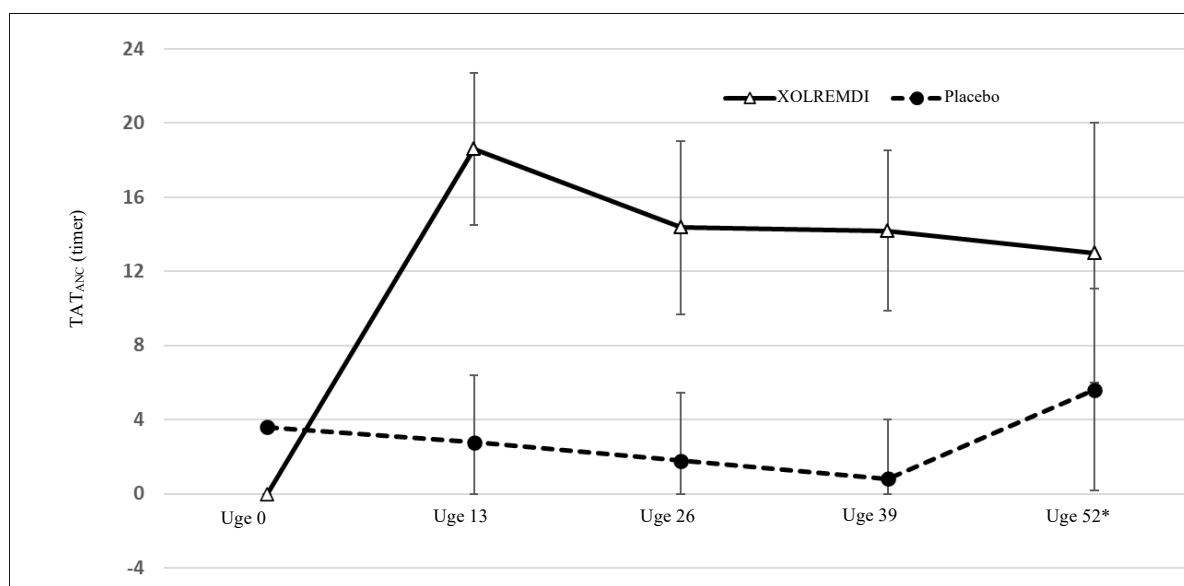
Tabel 6: Middelværdi for tid (timer) over ANC-tærsklen (TAT_{ANC}) i studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (timer)			
Baseline	Middelværdi (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Samlede MMRM-resultater	LS-middelværdi (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	LS-middelværdi 95 % CI	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Forskel fra placebo:		
	Forskel i LS-middelværdi (SE)	12,30 (2,5)	-
	Forskel i LS-middelværdi 95 % CI	(7,2; 17,4)	-
	P-værdi ¹	< 0,0001	-

Forkortelser: ANC = absolut neutrofilital, CI = konfidensinterval, LS = mindste kvadraters metode, MMRM = blandet model med gentagne målinger, SD = standardafvigelse, SE = standardfejl, TAT = tid over tærsklen på 500 celler/ μ l.

[1] Resultaterne er baseret på en MMRM-analyse med tid over tærsklen som en afhængig variabel, behandling, besøg (uge 13, 26, 39 og 52), behandling \times besøg, Ig-brug (randomiseringsstrata) og tid over tærsklen ved baseline som kovariater og patient, som den gentagne tilfældig virkning.

Figur 1: TAT_{ANC} over tid (timer) (LS-middelværdi ± 95 % CI) efter behandlingsgruppe (studie 1)



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

Forkortelser: ANC = absolut neutrofilantal, CI = konfidensinterval, LS = mindste kvadraters metode, TAT = samlet tid (timer) over tærsklen (500 celler/ μ l) på 24 timer.

*I uge 52 fik 3 ud af 17 placebopatienter mavorixafor forud for deres TAT-måling, da de overgik til studiets åbne periode. Én mavorixafor-patient tog ikke mavorixafor. Alle data blev inkluderet i ITT-analysen.

Det vigtigste sekundære virkningsendepunkt var forbedring i ALC målt ved middelværdien for tid (timer) over ALC-tærsklen (TAT_{ALC}) på 1 000 celler/ μ l over en periode på 24 timer. Over perioden på 52 uger var TAT_{ALC} statistisk signifikant højere hos patienter, som fik behandling med mavorixafor, sammenlignet med placebo. Se tabel 7.

Tabel 7: Middelværdi for tid (timer) over ALC-tærsklen (TAT_{ALC}) i studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ALC} (timer)				
Baseline	Middelværdi (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)	
Samlede MMRM- resultater	LS-middelværdi (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)	
	LS-middelværdi 95 % CI	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)	
	Forskel fra placebo:			
	Forskel i LS-middelværdi (SE)	11,3 (1,80)	-	
	Forskel i LS-middelværdi 95 % CI	(7,5; 15,0)	-	
	P-værdi ¹	< 0,0001	-	

Forkortelser: ALC = absolut lymfocytantal, CI = konfidensinterval, LS = mindste kvadraters metode, MMRM = blandet model med gentagne målinger, SD = standardafvigelse, SE = standardfej, TAT = tid over tærsklen på 1 000 celler/ μ l.

^[1] Resultaterne er baseret på en MMRM-analyse med tid over tærsklen som en afhængig variabel, behandling, besøg (uge 13, 26, 39 og 52), behandling \times besøg, Ig-brug (randomiseringsstrata) og tid over tærsklen ved baseline som kovariater og patient, som den gentagne tilfældig virkning.

Mavorixafor's virkning blev yderligere vurderet for så vidt angår samlet infektionsscore og samlet vorteændringscore. I hele den 52 uger lange behandlingsperiode var den samlede infektionsscore vægtet for sværhedsgrad numerisk lavere hos patienter, som fik behandling med mavorixafor [LS-middelværdi (SE) 7,41 (2,805)], sammenlignet med patienter, som fik behandling med placebo [LS-middelværdi (SE) 12,27 (2,443), med en middelforskel på -4,85 [95 % CI (-12,57; 2,86)]. På samme måde var infektionsraten opgjort på årsbasis numerisk lavere hos patienter, som fik behandling

med mavorixafor [LS-middelværdi (SE) 1,7 (0,5)], sammenlignet med patienter, som fik placebo [LS-middelværdi (SE) 4,2 (0,7)], med et rate-forhold på 0,417 [95 % CI (0,220; 0,789)]. Der var ingen forskel i samlede vorteændringsscorer mellem mavorixafor-armen og placeboarmen i løbet af perioden på 52 uger.

Fase 2-studie (understøttende)

I et åbent fase 2-studie (studie 2) med 8 voksne patienter med WHIM-syndrom blev mavorixafors farmakodynamik evalueret i dosisintervallet 50 til 400 mg administreret oralt én gang dagligt. Doser på 300 til 400 mg opnåede vedvarende stigninger i $ANC \geq 600$ celler/ μ l og $ALC \geq 1\ 000$ celler/ μ l.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Xolremdi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinæmi, infektioner og myelokateksi) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Andre oplysninger

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mavorixafors farmakokinetiske parametre er vist som geometrisk middelværdi (CV%) hos voksne med WHIM-syndrom, medmindre andet er angivet. Mavorixafors C_{max} ved steady state er 3 304 (58,6 %) ng/ml, og AUC fra 0 til 24 timer (AUC_{0-24t}) er 13 970 (58,4 %) ng \times t/ml efter 400 mg én gang dagligt.

Absorption

Mavorixafors medianværdi (interval) tid til C_{max} (t_{max}) er 2,8 timer (1,9 til 4 timer) ved den højeste godkendte anbefalede dosis.

Virkning af mad

Fedtrigt måltid: Mavorixafors C_{max} blev reduceret med 66 % og AUC blev reduceret med 55 % efter administration af en enkelt dosis Xolremdi 400 mg sammen med et fedtrigt måltid (1 000 kalorier, 50 % fedt) til raske forsøgsdeltagere.

Fedtfattigt måltid: Mavorixafors C_{max} blev reduceret med 55 % og AUC blev reduceret med 51 % efter administration af en enkelt dosis Xolremdi 400 mg sammen med et fedtfattigt måltid (500 kalorier, 25 % fedt) til raske forsøgsdeltagere. Derudover blev der observeret en 14 % højere C_{max} for mavorixafor og en 18 % lavere AUC efter administration af en enkelt dosis Xolremdi 400 mg sammen med et fedtfattigt måltid til raske forsøgsdeltagere efter faste natten over sammenlignet med faste i yderligere 4 timer efter Xolremdi-dosen (se pkt. 4.2).

Fordeling

Mavorixafors fordelingsvolumen er 120 l/kg. Mavorixafor er > 93 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*.

Biotransformation

CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 er primært ansvarlige for mavorixafors metabolisme.

Elimination

Mavorixafor terminale halveringstid var 82 timer, med en tilsyneladende clearance på 62 l/t efter administration af en enkelt dosis Xolremdi 400 mg hos raske forsøgsdeltagere. Mavorixafor udviser mindst delvis ikke-lineær tilsyneladende clearance. Dette er dog ikke klinisk signifikant ved den godkendte anbefalede dosis.

Efter en enkelt oral dosis af radiomærket mavorixafor blev 74,2 % af den administrerede dosis genfundet, hvoraf 61,0 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces, og 13,2 % (3 % uændret) blev genfundet i urin i løbet af den 240 timer lange indsamlingsperiode hos raske forsøgsdeltagere.

Linearitet/non-linearitet

Mavorixafor udviser ikke-lineær farmakokinetik med større-end-dosisproportionale stigninger i C_{\max} og AUC_{0-24t} over et dosisinterval på 50 mg (0,125 gange den anbefalede dosis) til 400 mg. Mavorixafor steady state nås efter cirka 9 til 12 dage hos raske forsøgsdeltagere ved den højeste godkendte anbefalede dosis.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I studie 2 forblev middelværdierne for ANC-niveau ved doser på 50 til 200 mg generelt under tærsklen for klinisk fordel på 500 celler/ μ l i løbet af doseringsintervallet på 24 timer. For 300 mg og 400 mg var de gennemsnitlige ANC-niveauer steget til over tærsklen cirka 1 time efter dosering og forblev over eller på tærsklen i hele doseringsintervallet. En mavorixafor-dosis på 300/400 mg én gang dagligt var nødvendig for at opnå $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l og $AUC_{ALC} \geq 1\ 000/\mu$ l.

Studier af lægemiddelinteraktion

Der er oplysninger om lægemiddelinteraktion med andre lægemidler i pkt. 4.5.

Andre lægemidler: Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af koffein (CYP1A2-substrat), losartan (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), furosemid (OAT1- og OAT3-substrat) og orale kontraceptiva efter anvendelse samtidigt med mavorixafor.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Mavorixafor metaboliseres i leveren. Virkningen af moderat til svært nedsat leverfunktion på mavorixafor farmakokinetik er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Renal clearance er en mindre udskillelsesvej for mavorixafor.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i mavorixafor farmakokinetik ved let til moderat nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} 30 ml/min til under 90 ml/min). Mavorixafor farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos personer med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2).

Ældre

I kliniske studier af Xolremdi hos patienter med WHIM-syndrom var 2 patienter (5 %) i alderen 65 år og derover, og ingen patienter var i alderen 75 år og derover. Kliniske studier omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at afgøre, om disse patienter responderer anderledes end yngre patienter.

Etnisk oprindelse

Virningen af etnisk oprindelse på systemisk eksponering for mavorixafor er ukendt.

Køn

Virkingen af køn på systemisk eksponering for mavorixafor er ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg efter eksponeringsniveauer, der er sammenlignelige med kliniske eksponeringsniveauer og kan muligvis være klinisk relevante: Testikeltoksicitet, hepatotoksicitet, retinal degeneration og atrofi.

Genotoksicitet

Mavorixafor var ikke genotoksisk i en *in vitro*-analyse af bakteriel revers mutation (Ames-test), i en *in vitro*-analyse af kromosomaberration ved dyrkning af humane lymfocytter eller i en *in vivo*-analyse af mikrokernetest i knoglemarv fra rotter.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktion med mavorixafor for at evaluere virkningerne på reproduktion og embryoføtal udvikling. CXCR4/SDF-1-signalering spiller en vigtig rolle i embryoføtal og placentar udvikling hos pattedyr. Hos mus er CXCR4/-knockout embryoføtal og forårsager flere udviklingstoksiciteter, især i det hæmatopoietiske system, det kardiovaskulære system og nervesystemet. CXCR4/SDF-1-niveauer spiller også en vigtig rolle i at stimulere trofoblastproliferation og -differentiering, som er nødvendig for hensigtsmæssig placentavækst og -funktion hos mennesker. Baseret på Xolremdis virkningsmekanisme kan det forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde.

Mavorixafors virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet blev ikke undersøgt i specifikke studier af reproduktionstoksikologi.

I et 39 ugers langt studie med påbegyndelse af behandling hos unge præpubertale hunde blev der observeret testikelforandringer i form af degeneration/atrofi af sædkanalerne, inklusive depletion af spermatogonale stamceller, ved eksponeringsniveauer svarende til den menneskelige eksponering ved MRHD. Lignende ændringer blev ikke observeret i et 13 ugers langt studie med kønsmodne hanhunde og i et 26 ugers langt studie med juvenile hunde, der dækkede puberteten. Den mekanisme, hvorved mavorixafor kan udøve denne virkning, kendes ikke, men en sammenhæng med mavorixafors farmakologiske virkning kan ikke udelukkes.

Der foreligger ingen data om restitution af denne virkning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Silica, kolloid vandfri (E551)
Croscarmellosenatrium (E468)
Calciumhydrogenphosphatdihydrat (E3431(ii))
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Natriumlaurylsulfat
Natriumstearylfumarat

Kapselskal

Indigotin (E132)
Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)

Trykfarve

Koncentreret ammoniakopløsning (E527)
Sort jernoxid (E172)
Isopropylalkohol
n-butylalkohol
Propylenglycol (E1520)
Shellakglasur i ethanol (E904)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter første åbning af beholderen: 45 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rund, hvid beholder af højdensitetspolyethylen med 38 mm børnesikret skruelåg med etiket. Hver beholder indeholder et tørremiddel placeret mellem rayonspiralen og låget.

Pakningsstørrelser med 60, 90 eller 120 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wien
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lanceringen af Xolremdi i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format for uddannelsesmaterialerne, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og alle andre aspekter af programmet, med den relevante nationale kompetente myndighed.

Formålet med uddannelsesprogrammet er at reducere den potentielle risiko for embryoføtal toksicitet forbundet med Xolremdi.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere Xolremdi, i hver medlemsstat, hvor Xolremdi markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til læger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at anvende Xolremdi, i hver medlemsstat, hvor Xolremdi markedsføres, får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Patientkort

Uddannelsesmateriale til læger:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner

- **Vejledning til sundhedspersoner**

- Xolremdi kan forårsage embryoføtal skade, når det administreres til en gravid kvinde.
- Xolremdi er kontraindiceret til gravide kvinder.
- Status for graviditet hos kvindelige patienter i den fertile alder, der kan risikere at blive gravide, skal verificeres, inden behandling med Xolremdi påbegyndes.
- Kvindelige patienter i den fertile alder skal undgå at blive gravide ved at anvende sikker kontraktion (f.eks. dobbeltbarriere-kontraktion) under behandlingen med Xolremdi og i tre uger efter den sidste dosis.
- Mandlige patienter med kvindelige patienter i den fertile alder skal bruge kondom under samleje, mens de tager Xolremdi og i mindst tre uger efter ophør af behandlingen.
- Behandling med Xolremdi skal seponeres, hvis en patient planlægger at blive gravid eller er blevet gravid.
- Der er vedlagt et patientkort i produktpakningen, og sundhedspersoner skal informere alle kvindelige patienter i den fertile alder og alle mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder om kortets formål og vigtighed, inden behandlingen påbegyndes.
- Der skal træffes passende foranstaltninger, hvis en graviditet påvises, og patienten skal have passende rådgivning om sine muligheder fra en specialist.

Patientinformationspakken:

- Indlægsseddel
- Patientkort

- **Patientkortet:**

- En advarsel om ikke at tage Xolremdi under graviditeten. Xolremdi udgør en potentiel risiko for dit ufødte barn.
- En instruktion til kvinder i den fertile alder om at bruge meget sikker kontraktion (f.eks. dobbeltbarriere-kontraktion) under behandlingen med Xolremdi og i tre uger efter den sidste dosis.
- En instruktion til mandlige patienter om at bruge sikker kontraktion under samleje med en kvindelig partner i den fertile alder under behandlingen med Xolremdi og i tre uger efter den sidste dosis.
- En instruktion om straks at kontakte relevante sundhedspersoner ved mistanke om graviditet.
- En instruktion om at læse indlægssedlen for at få yderligere oplysninger og vejledning.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS):</p> <p>For at undersøge mavorixafors sikkerhed og virkning på lang sigt i behandlingen af WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinæmi, infektioner og myelokathexis) for at øge antallet af cirkulerende modne neutrofiler og lymfocytter hos patienter på 12 år og derover, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af en ikke-interventionel undersøgelse baseret på et register hos patienter, der indsamler både sikkerheds- og effektmål.</p>	<p>Årlig (i den årlige revurdering)</p>
<p>For at sikre tilstrækkelig overvågning af mavorixafors sikkerhed og virkning hos patienter på 12 år og derover til behandling af WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinæmi, infektioner og myelokathexis) for at øge antallet af cirkulerende modne neutrofiler og lymfocytter, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen give årlige opdateringer om alle nye oplysninger vedrørende mavorixafors sikkerhed og virkning.</p>	<p>Årligt (i den årlige revurdering)</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xolremdi 100 mg hårde kapsler
mavorixafor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg mavorixafor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

60 hårde kapsler
90 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal bruges inden for 45 dage efter åbning.
Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2017/001 60 hårde kapsler
EU/1/26/2017/002 90 hårde kapsler
EU/1/26/2017/003 120 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Xolremdi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xolremdi 100 mg hårde kapsler
mavorixafor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg mavorixafor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

60 hårde kapsler
90 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal bruges inden for 45 dage efter åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2017/001 60 hårde kapsler
EU/1/26/2017/002 90 hårde kapsler
EU/1/26/2017/003 120 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ PATIENTKORTET

Patientkort til Xolremdi (mavorixafor)

GRAVIDITET OG PRÆVENTION

Dette kort indeholder vigtige oplysninger om Xolremdi.

- Tag ikke Xolremdi, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, da det kan skade dit ufødte barn.
- Hvis du kan blive gravid, skal du bruge meget sikker prævention (f.eks. dobbeltbarriere), mens du tager Xolremdi og i tre uger efter din sidste dosis.
- Hvis du er en mand, og din partner kan blive gravid, skal du bruge kondom, mens du tager Xolremdi og i tre uger efter din sidste dosis.
- Kontakt lægen med det samme, hvis du eller din partner har mistanke om en graviditet.

Læs også indlægssedlen grundigt, da den indeholder vigtige oplysninger.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xolremdi 100 mg hårde kapsler mavorixafor

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.
- Inde i pakken finder du et patientkort, som du bør læse omhyggeligt.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xolremdi
3. Sådan skal du tage Xolremdi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xolremdi indeholder det aktive stof mavorixafor. Mavorixafor tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes andre immunstimulerende midler.

Xolremdi bruges til at behandle WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinæmi, infektioner og myelokateksi) hos patienter i alderen 12 år og derover.

Hypogammaglobulinæmi er en tilstand, hvor niveauet af antistoffer er lavt. Myelokateksi er en tilstand, hvor kroppen ikke frigiver modne blodlegemer fra knoglemarven.

WHIM-syndrom er en arvelig lidelse forårsaget af mutationer (ændringer) i en persons gener, der påvirker immunsystemet, hvilket gør det sværere for kroppen at bekæmpe infektioner. Xolremdi anvendes til patienter med WHIM-syndrom forårsaget af en ændring i *CXCR4*-genet.

Det aktive stof i Xolremdi, mavorixafor, virker ved at øge immuncellernes bevægelse fra knoglemarven til blodet. Det øgede antal immunceller i blodet mindsker risikoen for infektion hos patienter med WHIM-syndrom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xolremdi

Tag ikke Xolremdi

- hvis du er allergisk over for mavorixafor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xolremdi (angivet i afsnit 6).
- hvis du er gravid.

- hvis du tager lægemidler, der nedbrydes i kroppen af et leverenzym (protein) kaldet CYP2D6, såsom lægemidler til:
 - o lindring af hoste (såsom kodein, dextromethorphan)
 - o smertelindring (såsom kodein, tramadol).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xolremdi, hvis

- du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- du har risikofaktorer for QTc-forlængelse (unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker hjerterytmen), såsom:
 - o hypokaliæmi (lavt kaliumniveau i blodet)
 - o kongestivt hjertesvigt (når hjertet ikke pumper blod så godt, som det burde)
 - o langt QT-syndrom (en hjerterytme, der forårsager hurtige, kaotiske hjerteslag), eller tager lægemidler, der kan forårsage QTc-forlængelse, eller som øger niveauet af Xolremdi i blodet (se "Brug af andre lægemidler sammen med Xolremdi").

Dette kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger, der påvirker hjertets elektriske aktivitet, såsom torsades de pointes (unormal elektrisk aktivitet i hjertet med livstruende rytmeforstyrrelse), alvorlige arytmier (unormal eller uregelmæssig hjerterytme) og pludselig død. I dette tilfælde vil lægen korrigere alle risikofaktorer for QTc-forlængelse, der kan ændres, og kontrollere dit hjertes elektriske aktivitet før og under behandlingen med Xolremdi. Lægen vil måske beslutte at give dig en lavere dosis eller fortælle dig, at du ikke må tage Xolremdi.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år. Det er ikke blevet undersøgt hos disse patienter.

Giv ikke dette lægemiddel til børn mellem 2 og 11 år, da det ikke vides, om det er sikkert. Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år, da det kan forårsage udviklingsrelaterede defekter.

Brug af andre lægemidler sammen med Xolremdi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nogle lægemidler og kosttilskud **må ikke tages sammen med Xolremdi**, da de kan reducere Xolremdis virkning ved at mindske mængden af Xolremdi i blodet. Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xolremdi, hvis du tager nogen af følgende lægemidler til:

- behandling af angst og depression (**perikon**)
- behandling af kræft (såsom **apalutamid, enzalutamid, mitotan**)
- behandling af krampeanfald og andre lidelser (såsom **carbamazepin, phenytoin, phenobarbital**)
- behandling af infektioner (**rifampicin**, kun når det anvendes i ≥ 5 dage).

Følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger ved Xolremdi ved at øge mængden af Xolremdi i blodet:

- lægemidler, der anvendes til behandling af svampeinfektioner (såsom **fluconazol, itraconazol, ketoconazol**)
- antibiotika, der anvendes til behandling af bakterieinfektioner (såsom **clarithromycin, erythromycin**)
- lægemidler, der anvendes til behandling af depression (såsom **nefazodon**)
- lægemidler, der anvendes til behandling af hjertesygdomme (såsom **amiodaron, diltiazem, verapamil**).

Xolremdi kan øge bivirkningerne ved følgende lægemidler ved at øge mængden af disse lægemidler i blodet:

- lægemidler, der anvendes til at lindre allergier (såsom **fexofenadin**)
- lægemidler, der anvendes til behandling af blodsygdomme (såsom **dabigatranetexilat, edoxaban**)

- lægemidler, der anvendes til behandling af virusinfektioner (såsom **telaprevir**)
- lægemidler, der anvendes til behandling af hiv-infektion og aids (såsom **atazanavir**)
- lægemidler, der anvendes til behandling af kræft (såsom **ribociclib, ceritinib, everolimus**)
- antibiotika, der anvendes til behandling af bakterieinfektioner (såsom **telithromycin**)
- lægemidler, der anvendes til behandling af angst eller søvnforstyrrelser (såsom **midazolam, alprazolam**)
- et lægemiddel, der anvendes til behandling af hjertesygdomme (**digoxin**).

Xolremdi kan øge virkningen af følgende lægemiddel ved at nedsætte mængden af dette lægemiddel i blodet:

- **metformin**, et lægemiddel, der anvendes til behandling af diabetes.

Følgende lægemidler kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger, der påvirker hjertets elektriske aktivitet, når de tages sammen med Xolremdi:

- lægemidler, der anvendes til behandling af uregelmæssig hjerterytme (såsom **amiodaron, disopyramid, procainamid**).
- andre lægemidler, der påvirker hjertets elektriske aktivitet (såsom **chloroquin, halofantrin, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid og intravenøs ondansetron**).

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xolremdi, hvis du tager nogen af de lægemidler, der er anført ovenfor.

Brug af Xolremdi sammen med mad og drikke

Du skal undlade at spise eller drikke produkter med grapefrugt, da grapefrugt kan øge risikoen for bivirkninger ved Xolremdi.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid, da det forventes at være skadeligt for et ufødt barn. Du skal have en negativ graviditetstest, før du starter behandlingen.

Der er kun få eller ingen data om brug af lægemidlet under graviditet. På baggrund af den måde, lægemidlet virker på, ville det kunne skade et ufødt barn.

Prævention til kvinder og mænd

Der ligger et patientkort i pakningen med Xolremdi, som du skal læse omhyggeligt.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge meget sikker prævention (f.eks. dobbeltbarriere-kontraktion såsom kondom og pessar) under behandlingen med Xolremdi og i tre uger efter den sidste dosis. Lægen kan rådgive dig om passende præventionsmetoder. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

Hvis du er en mand, skal du bruge kondom, når du har samleje med en kvindelig partner, der kan blive gravid, så længe du tager Xolremdi og i tre uger efter den sidste dosis. Du skal fortælle det til lægen, hvis din kvindelige partner bliver gravid.

Amning

Xolremdi er ikke blevet undersøgt hos ammende kvinder. Det vides ikke, om Xolremdi går over i modermælken. En risiko for barnet kan ikke udelukkes.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel. Lægen vil tale med dig om den eller de mulige risici ved behandling med Xolremdi, mens du ammer.

Frugtbarhed

Der er ingen data om Xolremdis virkning på mænds eller kvinders frugtbarhed. Baseret på dyreforsøg kan Xolremdi reducere mænds frugtbarhed. Tal med lægen om det, inden du starter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xolremdi kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du oplever svimmelhed eller besvimelse, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før du har fået det bedre.

Xolremdi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xolremdi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af Xolremdi er:

- For patienter, der vejer **mere end 50 kg**: 400 mg (fire 100 mg kapsler) taget gennem munden mindst 30 minutter før morgenmad og på tom mave efter faste natten over.
- For patienter, der vejer **under eller lig med 50 kg**: 300 mg (tre 100 mg kapsler) taget gennem munden mindst 30 minutter før morgenmad og på tom mave efter faste natten over.

Lægen vil måske fortælle dig, at du skal tage en lavere dosis, hvis du tager andre lægemidler, som kan forårsage alvorlige bivirkninger, når de tages sammen med Xolremdi.

Xolremdi-kapslerne skal synkes hele og må ikke åbnes, knækkes over eller tygges.

Brug til børn og unge

Xolremdi er beregnet til brug hos patienter i alderen 12 år og derover.

Giv ikke dette lægemiddel til børn mellem 2 og 11 år, da det ikke vides, om det er sikkert.

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år, da det kan forårsage udviklingsrelaterede defekter.

Hvis du har taget for meget Xolremdi

Hvis du ved et uheld har taget for meget Xolremdi, skal du holde op med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage Xolremdi

Hvis du glemmer at tage dette lægemiddel om morgenen, skal du springe dagens dosis over og tage din næste dosis den følgende morgen som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Xolremdi

Lægen afgør, hvor længe du skal tage Xolremdi, og hvornår behandlingen kan stoppes. Hold ikke op med at tage lægemidlet, medmindre lægen siger, at du skal gøre det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Kvalme
- Mavesmerter
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Diarré
- Opkastning
- Hovedpine
- Udslæt, herunder udslæt med små, flade, misfarvede pletter (makuløst udslæt), kløende udslæt og udslæt med små, hævede knopper (papuløst udslæt)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Svimmelhed
- Besvimelse (synkope)
- Næseblod (epistaxis)
- Tør hud
- Røde, skællende pletter på huden, ledsaget af kløe og ubehag (psoriasiform dermatitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Lægemidlet skal bruges inden for 45 dage efter første åbning af beholderen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xolremdi indeholder:

- Aktivt stof: mavorixafor. Hver hård kapsel indeholder 100 mg mavorixafor.
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: silica, kolloid vandfri (E551), croscarmellosenatrium (E468), calciumhydrogenphosphatdihydrat (E3431(ii)), mikrokrySTALLINSK cellulose (E460(i)), natriumlaurylsulfat og natriumstearylfumarat. Se afsnit 2 "Xolremdi indeholder natrium".
Kapselskal: indigotin (E132), gelatine (E441) og titandioxid (E171).
Trykfarve: koncentreret ammoniakopløsning (E527), sort jernoxid (E172), isopropylalkohol, n-butylalkohol, propylenglycol (E1520) og shellakglasur i ethanol (E904).

Udseende og pakningsstørrelser

Xolremdi 100 mg leveres som en uigennemsigtig hvid, hård kapsel (kapsel) med en lyseblå overdel. Kapslens hvide underdel har påtrykt "100 mg" med sort blæk, og kapslens lyseblå overdel har påtrykt "MX4" med sort blæk.

Xolremdi er pakket i en rund, hvid beholder af højdensitetspolyethylen med børnesikret skruelåg med integreret tørremiddel og etiket. Beholderen indeholder 60, 90 eller 120 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wien
Østrig

Fremstiller

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER OG FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.