

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xolremdi 100 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg μαβοριξαφόρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους 1 (μήκους περίπου 19,4 mm) με λευκό σώμα και γαλάζιο κάλυμμα. Το λευκό σώμα του καψακίου φέρει την ένδειξη «100 mg» με μαύρο μελάνι και το γαλάζιο κάλυμμα του καψακίου φέρει την ένδειξη «MX4» με μαύρο μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xolremdi ενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω για τη θεραπεία του συνδρόμου WHIM (ακροχορδώνες (μυρμηκίες), υπογαμμασφαιριναιμία, λοιμώξεις και μυελοκάθεξη) για την αύξηση του αριθμού των ώριμων ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόνο από εξειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση ή τη διαχείριση ανοσοανεπαρκειών.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- Βάρος άνω των 50 kg: 400 mg (τέσσερα καψάκια των 100 mg) από στόματος μία φορά την ημέρα με άδειο στομάχι μετά από ολονύκτια νηστεία και τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το φαγητό.
- Βάρος μικρότερο ή ίσο με 50 kg: 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg) από στόματος μία φορά την ημέρα με άδειο στομάχι μετά από ολονύκτια νηστεία και τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το φαγητό.

#### *Παράλειψη δόσης*

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί σύμφωνα με το πρόγραμμα. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει διπλή δόση για να αναπληρώσει μια δόση που παρέλειψε.

## *Τροποποιήσεις δόσεων*

### *Ταυτόχρονη χρήση του Xolremdi με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4*

Όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με κάποιον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειώνεται σε 200 mg.

Όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με κάποιον μέτριο αναστολέα του CYP3A4, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Xolremdi που μπορεί να σχετίζονται με αύξηση της έκθεσης στη μαβοριξαφόρη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (βλ. παράγραφο 4.5) και η ημερήσια δόση του Xolremdi θα πρέπει να μειώνεται με βήματα των 100 mg, όπως είναι κλινικά απαραίτητο, αλλά όχι σε δόση μικρότερη από 200 mg.

### *Ταυτόχρονη χρήση του Xolremdi με αναστολείς της P-gp*

Όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με κάποιον μέτριο αναστολέα της P-gp, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Xolremdi που μπορεί να σχετίζονται με αύξηση της έκθεσης στη μαβοριξαφόρη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα (βλ. παράγραφο 4.5) και η ημερήσια δόση του Xolremdi θα πρέπει να μειώνεται με βήματα των 100 mg, όπως είναι κλινικά απαραίτητο, αλλά όχι σε δόση μικρότερη από 200 mg.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc*

Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QTc και/ή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικό προϊόν με γνωστή δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc, απαιτείται αξιολόγηση και παρακολούθηση του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν απαιτηθεί μείωση της δόσης, η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειώνεται με βήματα των 100 mg, αλλά όχι σε δόση μικρότερη από 200 mg. Ενδέχεται να απαιτηθεί διακοπή του Xolremdi (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xolremdi δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 έως λιγότερο από 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min). Δεν συνιστάται η χορήγηση του Xolremdi σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  ml/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xolremdi δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βαθμολογία ChildPugh  $\geq 7$ ). Το Xolremdi δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xolremdi σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 11 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Το Xolremdi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας  $< 2$  ετών, επειδή η έκθεση στη μαβοριξαφόρη ενδέχεται να προκαλέσει ελλείμματα ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 5.3).

## Τρόπος χορήγησης

Το Xolremdi προορίζεται για χρήση από στόματος.

Το καψάκιο θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά την ημέρα με άδειο στομάχι μετά από ολονύκτια νηστεία και τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το φαγητό. (Βλ. παράγραφο 5.2).

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να ανοίγονται, να σπάζονται ή να μασώνται προκειμένου να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα και η σταθερότητα του προϊόντος.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP2D6 για την κάθαρση (π.χ. δεξτρομεθορφάνη, κωδεΐνη, τραμαδόλη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.3).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Βάσει του μηχανισμού δράσης της, η μαβοριξαφόρη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.6 και 5.3).

Η κατάσταση κύησης των γυναικών ασθενών σε αναπαραγωγική ηλικία που επιδίδονται σε δραστηριότητες αναπαραγωγικής δυνατότητας, θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη του Xolremdi. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες χρησιμοποιώντας μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής κατά τη διάρκεια της λήψης του Xolremdi και για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχει προκύψει έκθεση στη μαβοριξαφόρη κατά τη διάρκεια της κύησης, η ασθενής θα πρέπει να επικοινωνήσει αμέσως με τον ιατρό της και να διακοπεί η θεραπεία με μαβοριξαφόρη.

Προκειμένου να βοηθηθούν οι επαγγελματίες υγείας (HCP) και οι ασθενείς να ελαχιστοποιήσουν τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας, θα διανεμηθεί οδηγός για τους HCP στους HCP που έχουν εμπειρία στη θεραπεία του συνδρόμου WHIM και θα παρασχεθεί κάρτα ασθενούς στη συσκευασία του προϊόντος.

#### Παράταση διαστήματος QTc

Η μαβοριξαφόρη προκαλεί εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση παράταση του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 5.1). Η ταυτόχρονη χρήση του Xolremdi με άλλα προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QTc μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αύξηση του διαστήματος QTc και σε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος QTc, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, άλλων σοβαρών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου.

Κάθε τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την παράταση του διαστήματος QTc θα πρέπει να διορθώνεται και το διάστημα QTc θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QTc (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο μακρού QT, υποκαλιαιμία) ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν την έκθεση στη

μαβοριξαφόρη και/ή δραστικές ουσίες με γνωστή δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc. Ενδέχεται να απαιτηθεί μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) ή διακοπή του Xolremdi.

#### Ασθενείς χωρίς επιβεβαιωμένες παραλλαγές του γονιδίου CXCR4

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Xolremdi δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σύνδρομο WHIM που δεν φέρουν παθογόνες παραλλαγές CXCR4.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι πληροφορίες αλληλεπίδρασης του Xolremdi με πιθανά συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα συνοψίζονται στον Πίνακα 1, Πίνακα 2 και Πίνακα 3.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

**Πίνακας 1: Επίδραση του Xolremdi σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (τα παραδείγματα περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων)**

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό τομέα</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμάκου. Μέσος λόγος (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a</sup></b>	<b>Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Xolremdi</b>
<b><i>Υποστρώματα του CYP2D6</i></b>		
π.χ. δεξτρομεθορφάνη, κωδεΐνη, τραμαδόλη	<i>Δεξτρομεθορφάνη</i> <sup>β</sup> ↑ C <sub>max</sub> επί 6,5 φορές (5,1 έως 8,3) ↑ AUC επί 9 φορές (6,5 έως 12,3).	Η μαβοριξαφόρη είναι αναστολέας του CYP2D6. Η ταυτόχρονη χρήση του Xolremdi με φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP2D6 για την κάθαρση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Μετά τη διακοπή της μαβοριξαφόρης, η ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6 ενδέχεται να επιμείνει. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια περίοδος απομάκρυνσης περίπου 30 ημερών (που αντιστοιχεί σε 9 διαστήματα ημιζωής) πριν από την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP2D6 για την κάθαρση.
<b><i>Υποστρώματα του CYP3A4</i></b>		
π.χ. μιδαζολάμη, αλπραζολάμη, εβερόλιμους, τελιθρομυκίνη, τελαπρεβίρη, σεριτινίμπη, ριβοκικλίμπη, αταζαναβίρη.	<i>Μιδαζολάμη</i> <sup>β</sup> ↑ C <sub>max</sub> κατά 1,1 φορές (1,0 έως 1,3) ↑ AUC κατά 1,7 φορές (1,4 έως 2,1).	Η μαβοριξαφόρη είναι αναστολέας του CYP3A4. Όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP3A4, όπου οι ελάχιστες μεταβολές της συγκέντρωσης του υποστρώματος μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το υπόστρωμα CYP3A4 θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα.
<b><i>Υποστρώματα P-gp</i></b>		

διγοξίνη	<i>Διγοξίνη</i> <sup>γ</sup> ↑ C <sub>max</sub> κατά 1,5 φορές (1,3 έως 1,8) ↑ AUC κατά 1,6 φορές (1,4 έως 1,9)	Όταν το Xolremdi χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με διγοξίνη, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της ταυτόχρονης χρήσης του Xolremdi και η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να συνεχίζεται όπως συνιστάται στην ΠΧΠ της διγοξίνης.
<i>Άλλα υποστρώματα P-gr</i> π.χ. δαβιγατράνη ετεξιλική, εδοξαμπάνη, φεξοφεναδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Όταν το Xolremdi χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα της P-gr όπου οι ελάχιστες μεταβολές της συγκέντρωσης του υποστρώματος μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το υπόστρωμα της P-gr θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα.
<b><i>Υποστρώματα OCT2/MATE1</i></b>		
μετφορμίνη	<i>Μετφορμίνη</i> <sup>δ</sup> ↓ C <sub>max</sub> κατά 35% (17 έως 49%) ↓ AUC κατά 35% (20 έως 47%)	Παρακολουθήστε τον γλυκαιμικό έλεγχο και ρυθμίστε τη δόση της μετφορμίνης, όπως απαιτείται. Η μαβοριξαφόρη μπορεί να μειώσει τη μέση C <sub>max</sub> και AUC της μετφορμίνης, γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος.

<sup>α</sup> Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε υγιή άτομα.

<sup>β</sup> Ταυτόχρονη χρήση με Xolremdi 400 mg

<sup>γ</sup> Ταυτόχρονη χρήση μιας εφάπαξ δόσης από στόματος ενός κοκτέιλ μεταφορέων που περιέχει 0,25 mg διγοξίνης με το Xolremdi να έχει δοσολογηθεί για την επίτευξη σταθερής κατάστασης (400 mg/ημέρα).

<sup>δ</sup> Ταυτόχρονη χρήση μιας εφάπαξ δόσης από στόματος ενός κοκτέιλ μεταφορέων που περιέχει 10 mg μετφορμίνης με το Xolremdi να έχει δοσολογηθεί για την επίτευξη σταθερής κατάστασης (400 mg/ημέρα).

**Πίνακας 2: Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Xolremdi (τα παραδείγματα περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων)**

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό τομέα	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμάκου. Μέσος λόγος (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>α</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με το Xolremdi
<b><i>Επαγωγείς του CYP3A4</i></b>		
π.χ. απαλουταμίδη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη, φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπέρικο το διάτρητο	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.  <i>Αναμενόμενη:</i> ↓ C <sub>max</sub> μαβοριξαφόρης ↓ AUC μαβοριξαφόρης	Η μαβοριξαφόρη είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση της μαβοριξαφόρης, γεγονός που μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική επίδραση του Xolremdi. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση.

<b>Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A4</b>		
<p>π.χ. ιτρακοναζόλη, αμιωδαρόνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, νεφάζοδونه.</p>	<p><i>Ιτρακοναζόλη</i><sup>β</sup> ↑ Έκθεση στη μαβοριξαφόρη κατά περίπου 2 φορές μεγαλύτερη</p> <p><i>Αναμενόμενη:</i> ↑ C<sub>max</sub> μαβοριξαφόρης ↑ AUC μαβοριξαφόρης</p>	<p>Η μαβοριξαφόρη είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 αναμένεται να αυξήσει την έκθεση της μαβοριξαφόρης και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Όταν χρησιμοποιείται με κάποιον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειώνεται σε 200 mg (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν χρησιμοποιείται με κάποιον μέτριο αναστολέα του CYP3A4, οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα και η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειώνεται με βήματα των 100 mg, όπως είναι κλινικά απαραίτητο, αλλά όχι σε δόση μικρότερη από 200 mg (βλ. παράγραφο 4.2).</p>
<b>Αναστολείς της P-gp</b>		
<p>ιτρακοναζόλη (200 mg), βεραπαμίλη</p>	<p><i>Ιτρακοναζόλη</i><sup>β</sup> ↑ Έκθεση στη μαβοριξαφόρη κατά περίπου 2 φορές μεγαλύτερη</p> <p><i>Αναμενόμενη:</i> ↑ C<sub>max</sub> μαβοριξαφόρης ↑ AUC μαβοριξαφόρης</p>	<p>Η μαβοριξαφόρη είναι υπόστρωμα της P-gp. Όταν το Xolremdi χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολείς της P-gp, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Xolremdi που ενδέχεται να σχετίζονται με αύξηση της έκθεσης στη μαβοριξαφόρη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα και η ημερήσια δόση του Xolremdi θα πρέπει να μειώνεται με βήματα των 100 mg, όπως είναι κλινικά απαραίτητο, αλλά όχι σε δόση μικρότερη από 200 mg (βλ. παράγραφο 4.2).</p>

<sup>α</sup> Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε υγιή άτομα.

<sup>β</sup> Ταυτόχρονη χρήση του Xolremdi 200 mg με 200 mg ιτρακοναζόλης.

**Πίνακας 3: Αλληλεπίδραση των αντιαρρυθμιακών φαρμακευτικών προϊόντων και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT**

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικό τομέα	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμάκου. Μέσος λόγος (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Xolremdi
<p>Αντιαρρυθμιακά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της αμιωδαρόνης, της δισοπυραμίδης, της προκαϊναμίδης, της κινιδίνης και της σοταλόλης)</p> <p>Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της γλωροκίνης, της αλοφαντρίνης, της κλαριθρομυκίνης, της σιπροφλοξασίνης, της λεβοφλοξασίνης, της αζιθρομυκίνης, της αλοπεριδόλης, της μεθαδόνης, της μοξιφλοξασίνης, της μπεπριδύλης, της πιμοζίδης και της ενδοφλέβιας ονδανσετρόνης)</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Αναμένεται να παρατείνει το διάστημα QTc</p>	<p>Το Xolremdi προκαλεί εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση παράταση του διαστήματος QTc. Η ταυτόχρονη χρήση του Xolremdi με άλλα προϊόντα που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QTc μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του διαστήματος QTc (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).</p> <p>Όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικό προϊόν με γνωστή δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc, απαιτείται αξιολόγηση και παρακολούθηση του διαστήματος QTc (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Εάν απαιτηθεί μείωση της δόσης, η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειώνεται με βήματα των 100 mg, αλλά όχι σε δόση μικρότερη από 200 mg. Ενδέχεται να απαιτηθεί διακοπή του Xolremdi (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>

### Τροφή

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την κατανάλωση προϊόντων με γκρέιπφρουτ, καθώς το γκρέιπφρουτ είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το Xolremdi.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση κύησης των γυναικών ασθενών σε αναπαραγωγική ηλικία που επιδίδονται σε δραστηριότητες αναπαραγωγικής δυνατότητας, θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη του Xolremdi. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες χρησιμοποιώντας μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής κατά τη διάρκεια της λήψης του Xolremdi και για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

## Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μαβοριξαφόρης σε εγκύους.

Βάσει του μηχανισμού δράσης της, η μαβοριξαφόρη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Xolremdi αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν έχει προκύψει έκθεση στη μαβοριξαφόρη κατά τη διάρκεια της κύησης, η ασθενής θα πρέπει να επικοινωνήσει αμέσως με τον ιατρό της και να διακοπεί η θεραπεία με μαβοριξαφόρη.

## Θηλασμός

Η μαβοριξαφόρη δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η μαβοριξαφόρη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο και ζωικό γάλα.

Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση ή εάν θα διακοπεί η θεραπεία με Xolremdi, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Xolremdi για την γυναίκα.

## Γονιμότητα

Η επίδραση της μαβοριξαφόρης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη. Η επίδραση της μαβοριξαφόρης στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί σε ειδικές τοξικολογικές μελέτες της αναπαραγωγής. Σε χρόνιας διάρκειας μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις, παρατηρήθηκαν μεταβολές των όρχεων σε μία μελέτη στην οποία η θεραπεία ξεκίνησε σε νεαρούς σκύλους προεφηβικής ηλικίας. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους άνδρες ασθενείς δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Xolremdi ενδέχεται να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες του νευρικού συστήματος.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση σε 38 ασθενείς με σύνδρομο WHIM που έλαβαν θεραπεία με μαβοριξαφόρη, με εύρος διάρκεια θεραπείας από λιγότερους από 6 μήνες (7 ασθενείς) έως 4 έτη (7 ασθενείς), με διάμεση διάρκεια έκθεσης 2 έτη. Οι περισσότερες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οποιουδήποτε βαθμού, που παρατηρήθηκαν ήταν γαστρεντερικές διαταραχές [ναυτία (21,1%), διάρροια (18,4%), έμετος (13,2%), δυσπεψία (10,5%), κοιλιακό άλγος (10,5%)], εξάνθημα (13,2%) και κεφαλαλγία (10,5%).

Οι επιδράσεις στο γαστρεντερικό μπορεί να εμφανιστούν μετά την έναρξη του Xolremdi. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως υποχωρούν εντός των πρώτων 3 μηνών, ακόμη και αν το Xolremdi συνεχιστεί.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με τη μαβοριξαφόρη παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 4. Αυτές περιλάμβαναν δύο κλινικές δοκιμές στις οποίες 38 ασθενείς με σύνδρομο WHIM έλαβαν θεραπεία με μαβοριξαφόρη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 4 κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Ζάλη	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Επίσταξη	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Δυσπεψία	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Πολύ συχνές
	Ξηρό δέρμα	Συχνές
	Ψωριασική δερματίτιδα	Συχνές

\*η ακόλουθη ομαδοποίηση περιέχει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους MedDRA:

Εξάνθημα: εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα βλατιδώδες

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην κύρια μελέτη Φάσης 3 X4P-001-103, 7 από τους 14 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μαβοριξαφόρη ήταν ηλικίας 12 έως  $< 18$  ετών. Κανένας ασθενής στη Φάση 2 της μελέτης X4P-001-MKKA δεν ήταν μικρότερης ηλικίας από 18 ετών.

Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς ηλικίας 12 έως  $< 18$  ετών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στον συνολικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων των ενήλικων και των εφήβων ασθενών.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπευτική παρέμβαση για την ενίσχυση της αποβολής της μαβοριξαφόρης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας και η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, Άλλα ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03AX24

### Μηχανισμός δράσης

Η μαβοριξαφόρη είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα 4 της χημειοκίνης CXCR4 (CXCR4) που εμποδίζει τη δέσμευση του συνδέτη CXCR4, του παράγοντα στρωματικής προέλευσης 1α (SDF-1α)/Συνδέτη χημειοκίνης CXCR4 12 (CXCL12). Ο SDF-1/CXCR4 παίζει ρόλο στη διακίνηση και την επαναφορά των λευκοκυττάρων προς και από το διαμέρισμα του μυελού των οστών. Οι λειτουργικές μεταλλάξεις του γονιδίου υποδοχέα CXCR4 που εμφανίζονται σε ασθενείς με σύνδρομο WHIM οδηγούν σε αυξημένη ανταπόκριση στον CXCL12 και σε κατακράτηση λευκοκυττάρων στο μυελό των οστών. Η μαβοριξαφόρη αναστέλλει την ανταπόκριση στον CXCL12 τόσο σε άγριου τύπου όσο και σε μεταλλαγμένες παραλλαγές του CXCR4 που σχετίζονται με το σύνδρομο WHIM. Η θεραπεία με μαβοριξαφόρη προκαλεί αυξημένη κινητοποίηση ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων από τον μυελό των οστών στην περιφερική κυκλοφορία.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) και ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC) κορυφώθηκαν 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης του Xolremdi και επανήλθαν προς την αρχική τιμή εντός 24 ωρών μετά τη χορήγηση. Σε δόσεις μαβοριξαφόρης από 50 mg (0,125 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση) έως 400 mg μια φορά ημερησίως, η υψηλότερη έκθεση στη μαβοριξαφόρη σε σταθερή κατάσταση συσχετίστηκε με μεγαλύτερο μέσο χρόνο (ώρες) άνω της τιμής ουδού ANC (TAT<sub>ANC</sub>) των 500 κυττάρων/μl και μεγαλύτερο μέσο χρόνο (ώρες) άνω της τιμής ουδού ALC (TAT<sub>ALC</sub>) των 1.000 κυττάρων/μl σε χρονικό διάστημα 24 ωρών.

### Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μια μελέτη του QT, η μέγιστη μέση αύξηση του διαστήματος QTc ήταν 15,6 ms (ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% = 19,8 ms) μετά τη χορήγηση του Xolremdi 800 mg (2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση) σε υγιείς εθελοντές. Βλ. παράγραφο 4.4.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Xolremdi αξιολογήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες. Η μελέτη X4P-001-103 (εφεξής, μελέτη 1) ήταν μια κύρια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) ασθενείς με σύνδρομο WHIM. Η μελέτη X4P-001-MKKA (εφεξής, μελέτη 2) ήταν μια υποστηρικτική μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2 σε ενήλικους ασθενείς με σύνδρομο WHIM.

#### *Μελέτη Φάσης 3 (κύρια)*

Η αποτελεσματικότητα του Xolremdi σε ενήλικους και εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με σύνδρομο WHIM αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο διάρκειας 52 εβδομάδων της μελέτης 1. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν γονοτυπικά επιβεβαιωμένη παραλλαγή του CXCR4 που συνάδει με το σύνδρομο WHIM και επιβεβαιωμένη τιμή ANC  $\leq 400$  κύτταρα/μl. Χορηγήθηκαν 400 mg μαβοριξαφόρης από στόματος μία φορά ημερησίως σε ενήλικες και εφήβους με βάρος > 50 kg και 200 mg μαβοριξαφόρης μία φορά ημερησίως σε εφήβους με βάρος  $\leq 50$  kg. Επιτράπηκε στους ασθενείς να συνεχίσουν (αλλά όχι να ξεκινήσουν) τη θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη στην ίδια δόση. Δεν επιτρεπόταν η χρήση άλλων ανταγωνιστών CXCR4 ή του παράγοντα διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων (G-CSF).

Τριάντα ένας ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε το εικονικό φάρμακο (n = 17) είτε μαβοριξαφόρη (n = 14) μία φορά ημερησίως για 52 εβδομάδες. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και βασικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με σύνδρομο WHIM (μελέτη 1) κατά την αρχική αξιολόγηση**

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου	Xolremdi (N = 14)	Εικονικό φάρμακο (N = 17)
<b>Δημογραφικά στοιχεία</b>		
Μέσος όρος (SD) ηλικίας (έτη)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Ηλικιακή ομάδα, n (%)	-	-
12 έως < 18 ετών	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 ετών	7 (50,0)	9 (52,9)
Φύλο, n (%)	-	-
Άντρας	5 (35,7)	8 (47,1)
Γυναίκα	9 (64,3)	9 (52,9)
Φυλή, n (%)	-	-
Λευκή	13 (93)	16 (94)
Ασιατική	0	1 (6)
Άλλη	1 (7)	0
<b>Χαρακτηριστικά της νόσου</b>		
Αρχική χρήση Ig, n (%)	-	-
Ναι	6 (42,9)	8 (47,1)
Μέσος όρος (SD) αρχικής τιμής μέσου απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC) (κύτταρα/μl) μέσος όρος (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Μέσος όρος (SD) αρχικής τιμής μέσου απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων (ALC) (κύτταρα/μl) μέσος όρος (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Συντομογραφίες: SD = τυπική απόκλιση, Ig = ανοσοσφαιρίνη.

Σημείωση: Τα ποσοστά υπολογίζονται με βάση τον αριθμό των ασθενών εντός κάθε χαρακτηριστικού ως παρονομαστή.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η βελτίωση της τιμής ANC, όπως μετρήθηκε από τον μέσο χρόνο (ώρες) άνω της τιμής ουδού ANC ( $TAT_{ANC}$ ) των 500 κυττάρων/μl, ο οποίος αξιολογήθηκε σε διάστημα 24 ωρών 4 φορές καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (κάθε 3 μήνες για 12 μήνες). Κατά τη χρονική περίοδο των 52 εβδομάδων, η τιμή  $TAT_{ANC}$  ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μαβοριξαφόρη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 6 και Εικόνα 1.

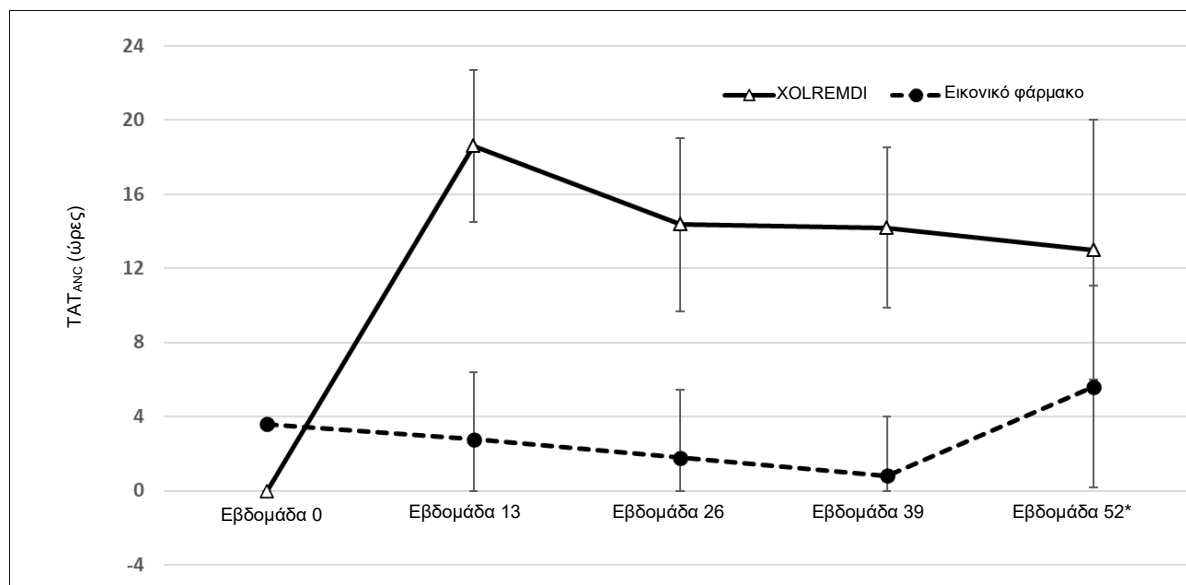
**Πίνακας 6: Μέσος χρόνος (ώρες) άνω της τιμής ουδού ANC ( $TAT_{ANC}$ ) στη μελέτη 1**

		Xolremdi (n = 14)	Εικονικό φάρμακο (n = 17)	
<b><math>TAT_{ANC}</math> (ώρες)</b>				
Αρχική τιμή	Μέσος όρος (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Συνολικά αποτελέσματα MMRM	Μέσος όρος LS (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	Μέσος όρος LS 95% CI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)	
	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο:			
	Μέση διαφορά LS (SE)	12,30 (2,5)	-	
	Μέση διαφορά LS (SE) 95% CI	(7,2, 17,4)	-	
	Τιμή P <sup>1</sup>	< 0,0001	-	

Συντομογραφίες: ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, LS = ελάχιστο τετράγωνο, MMRM = επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μικτού μοντέλου, SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, TAT = χρόνος άνω της τιμής ουδού των 500 κυττάρων/μl.

[1] Τα αποτελέσματα βασίζονται σε μια ανάλυση MMRM με εξαρτημένη μεταβλητή το χρόνο άνω της τιμής ουδού. Ως συμμεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η θεραπεία, η επίσκεψη (εβδομάδες 13, 26, 39 και 52), η θεραπεία × επίσκεψη, η χρήση Ig (στρώματα τυχαίοποίησης) και ο χρόνος άνω της τιμής ουδού στην αρχική αξιολόγηση και ο ασθενής ως επαναλαμβανόμενη τυχαία επίδραση.

**Εικόνα 1: Ο TAT<sub>ANC</sub> με την πάροδο του χρόνου (ώρες) (Μέσος όρος LS ± 95% CI) ανά ομάδα θεραπείας (μελέτη 1)**



Xolremdi n: 13 13 11 9 10  
Εικονικό φάρμακο n: 16 16 17 17 17

Συνομογραφίες: ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, LS = ελάχιστα τετράγωνα, TAT = συνολικός χρόνος (ώρες) άνω της τιμής ουδού (500 κύτταρα/μl) σε 24 ώρες.

\*Την εβδομάδα 52, 3 από τους 17 ασθενείς του εικονικού φαρμάκου έλαβαν μαβοριξαφόρη πριν από τη μέτρηση του TAT, καθώς εισήλθαν στην περίοδο ανοικτής επισήμανσης της μελέτης. Ένας ασθενής της μαβοριξαφόρης δεν έλαβε μαβοριξαφόρη. Όλα τα δεδομένα συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ITT.

Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η βελτίωση του ALC, όπως μετρήθηκε από τον μέσο όρο χρόνου (ώρες) άνω της τιμής ουδού ALC (TAT<sub>ALC</sub>) των 1.000 κυττάρων/μl σε διάστημα 24 ωρών. Κατά τη χρονική περίοδο των 52 εβδομάδων, η τιμή TAT<sub>ALC</sub> ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μαβοριξαφόρη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Μέσος χρόνος (ώρες) άνω της τιμής ουδού ALC (TAT<sub>ALC</sub>) στη μελέτη 1**

		Xolremdi (n = 14)	Εικονικό φάρμακο (n = 17)
<b>TAT<sub>ALC</sub> (ώρες)</b>			
Αρχική τιμή	Μέσος όρος (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Συνολικά αποτελέσματα MMRM	Μέσος όρος LS (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Μέσος όρος LS 95% CI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)
	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο:		
	Μέση διαφορά LS (SE)	11,3 (1,80)	-
	Μέση διαφορά LS (SE) 95% CI	(7,5, 15,0)	-
	Τιμή P <sup>1</sup>	< 0,0001	-

Συνομογραφίες: ALC = απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, LS = ελάχιστα τετράγωνα, MMRM = επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μικτού μοντέλου, SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, TAT = χρόνος άνω της τιμής ουδού των 1.000 κυττάρων/μl.

<sup>[1]</sup> Τα αποτελέσματα βασίζονται σε μια ανάλυση MMRM με εξαρτημένη μεταβλητή το χρόνο άνω της τιμής ουδού. Ως συμμεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η θεραπεία, η επίσκεψη (εβδομάδες 13, 26, 39 και 52), η θεραπεία × επίσκεψη, η χρήση Ig (στρώματα τυχαιοποίησης) και ο αρχικός χρόνος άνω της τιμής ουδού και ο ασθενής ως επαναλαμβανόμενη τυχαία επίδραση.

Η αποτελεσματικότητα της μαβοριξαφόρης αξιολογήθηκε περαιτέρω στη συνολική βαθμολογία λοίμωξης και τη συνολική βαθμολογία μεταβολής ακροχορδών (μυρμηκία). Κατά τη χρονική περίοδο θεραπείας των 52 εβδομάδων, η σταθμισμένη με βάση τη σοβαρότητα συνολική βαθμολογία

λοιμώξης ήταν αριθμητικά μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μαβοριξαφόρη [μέσος όρος LS (SE) 7,41 (2,805)] σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο [μέσος όρος LS (SE) 12,27 (2,443)] με μέση διαφορά -4,85 [95% CI (-12,57, 2,86)]. Παρομοίως, το ετησιοποιημένο ποσοστό λοιμώξης ήταν αριθμητικά μικρότερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μαβοριξαφόρη [μέσος όρος LS (SE) 1,7 (0,5)] σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο [μέσος όρος LS (SE) 4,2 (0,7)] με λόγο ποσοστού 0,417 [95% CI (0,220, 0,789)]. Δεν υπήρξε συνολικά καμία διαφορά στις συνολικές βαθμολογίες μεταβολής ακροχορδών (μυρμηκία) μεταξύ των σκελών θεραπείας με μαβοριξαφόρη και εικονικό φάρμακο κατά τη χρονική περίοδο των 52 εβδομάδων.

#### *Μελέτη Φάσης 2 (υποστηρικτική)*

Σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2 (μελέτη 2) σε 8 ενήλικους ασθενείς με σύνδρομο WHIM, αξιολογήθηκε η φαρμακοδυναμική της μαβοριξαφόρης στο εύρος δόσεων 50 έως 400 mg χορηγούμενων από στόματος μία φορά ημερησίως. Δόσεις των 300 έως 400 mg κατάφεραν διαρκείς αυξήσεις του ANC  $\geq 600$  κύτταρα/μl και του ALC  $\geq 1.000$  κύτταρα/μl.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xolremdi σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του συνδρόμου WHIM (ακροχορδώνες (μυρμηκίες), υπογαμμασφαιριναιμία, λοιμώξεις και μυελοκάθεξη) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### Άλλες πληροφορίες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της μαβοριξαφόρης παρουσιάζονται ως γεωμετρικός μέσος όρος (CV%) σε ενήλικες με σύνδρομο WHIM, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά. Η τιμή  $C_{max}$  της μαβοριξαφόρης σε σταθερή κατάσταση είναι 3.304 (58,6%) ng/ml και η τιμή AUC από 0 έως 24 ώρες ( $AUC_{0-24h}$ ) είναι 13.970 (58,4%) ng×h/ml μετά την χορήγηση 400 mg μια φορά ημερησίως.

#### Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος (εύρος) έως την επίτευξη της  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) της μαβοριξαφόρης είναι 2,8 ώρες (1,9 έως 4 ώρες) στην υψηλότερη εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση.

#### *Επίδραση της τροφής*

Γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά: Η τιμή  $C_{max}$  της μαβοριξαφόρης μειώθηκε κατά 66% και η τιμή AUC μειώθηκε κατά 55% μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης Xolremdi 400 mg μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (1.000 θερμίδες, 50% λίπος) σε υγιείς συμμετέχοντες.

Γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά: Η τιμή  $C_{max}$  της μαβοριξαφόρης μειώθηκε κατά 55% και η τιμή AUC μειώθηκε κατά 51% μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης Xolremdi 400 mg μαζί με γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (500 θερμίδες, 25% λίπος) σε υγιείς συμμετέχοντες. Επιπλέον, παρατηρήθηκε 14% υψηλότερη τιμή  $C_{max}$  της μαβοριξαφόρης και 18% χαμηλότερη τιμή AUC μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης Xolremdi 400 mg με γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε υγιείς συμμετέχοντες μετά από ολονύκτια νηστεία σε σύγκριση με νηστεία για 4 ώρες επιπλέον μετά τη δόση Xolremdi (βλ. παράγραφο 4.2).

## Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της μαβοριξαφόρης είναι 120 l/kg. Η μαβοριξαφόρη συνδέεται κατά > 93% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ανθρώπου *in vitro*.

## Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, το CYP2D6 είναι κυρίως υπεύθυνα για τον μεταβολισμό της μαβοριξαφόρης.

## Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της μαβοριξαφόρης ήταν 82h με φαινομενική κάθαρση 62 l/h μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης Xolremdi 400 mg σε υγιείς συμμετέχοντες. Η μαβοριξαφόρη παρουσιάζει τουλάχιστον μερική μη γραμμική φαινομενική κάθαρση. Ωστόσο, αυτό δεν είναι κλινικά σημαντικό στην εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση.

Μετά από μία εφάπαξ δόση ραδιοσημασμένης μαβοριξαφόρης από στόματος, ανακτήθηκε το 74,2% της χορηγούμενης δόσης, από την οποία το 61,0% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 13,2% (3% αναλλοίωτο) ανακτήθηκε στα ούρα κατά τη διάρκεια της περιόδου συλλογής 240 ωρών σε υγιείς συμμετέχοντες.

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η μαβοριξαφόρη παρουσιάζει μη γραμμική φαρμακοκινητική με μεγαλύτερες από τις αναλογικές ως προς τη δόση αυξήσεις της τιμής  $C_{max}$  και της τιμής  $AUC_{0-24h}$  σε εύρος δόσεων από 50 mg (0,125 φορές τη συνιστώμενη δόση) έως 400 mg. Η μαβοριξαφόρη έρχεται σε σταθερή κατάσταση μετά από περίπου 9 έως 12 ημέρες σε υγιείς συμμετέχοντες με την υψηλότερη εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση.

## Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Στη μελέτη 2, τα μέσα επίπεδα ANC για τις δόσεις 50 έως 200 mg παρέμειναν γενικά κάτω από την τιμή ουδού κλινικού οφέλους των 500 κυττάρων/μl κατά τη διάρκεια του 24ωρου διαστήματος χορήγησης. Για τα 300 mg και τα 400 mg, τα μέσα επίπεδα ANC αυξήθηκαν υψηλότερα από την τιμή ουδού περίπου 1 ώρα μετά τη δόση και παρέμειναν υψηλότερα ή ίσα με την τιμή ουδού σε όλη τη διάρκεια του διαστήματος χορήγησης δόσης. Απαιτήθηκε δόση μαβοριξαφόρης 300/400 mg QD για να επιτευχθεί  $AUC_{ANC} \geq 600/\mu l$  και  $AUC_{ALC} \geq 1.000/\mu l$ .

## Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

Για πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 4.5.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της καφεΐνης (υπόστρωμα CYP1A2), της λοσαρτάνης (υπόστρωμα CYP2C9), της ομεπραζόλης (υπόστρωμα CYP2C19), της φουροσεμίδης (υπόστρωμα OAT1 και OAT3) και των από στόματος αντισυλληπτικών μετά από ταυτόχρονη χρήση με τη μαβοριξαφόρη.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η μαβοριξαφόρη μεταβολίζεται από το ήπαρ. Η επίδραση της μέτριας έως σοβαρής έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μαβοριξαφόρης δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση αποτελεί ήσσονα οδό απέκκρισης της μαβοριξαφόρης.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της μαβοριξαφόρης σε ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>cr</sub> 30 έως κάτω των 90 ml/min). Η φαρμακοκινητική της μαβοριξαφόρης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές μελέτες του Xolremdi σε ασθενείς με σύνδρομο WHIM, 2 (5%) ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Οι κλινικές μελέτες δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

### Φυλή/εθνότητα

Η επίδραση της φυλής/εθνότητας στη συστηματική έκθεση στη μαβοριξαφόρη είναι άγνωστη.

### Φύλο

Η επίδραση του φύλου στη συστηματική έκθεση στη μαβοριξαφόρη είναι άγνωστη.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες: τοξικότητα των όρχεων, ηπατοτοξικότητα, εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς και ατροφία.

### Γονοτοξικότητα

Η μαβοριξαφόρη δεν ήταν γονοτοξική σε μια *in vitro* ανάλυση βακτηριακής αντίστροφης μετάλλαξης (δοκιμασία Ames), σε μια *in vitro* ανάλυση καλλιέργειας ανθρώπινων λεμφοκυττάρων για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή σε μια *in vivo* ανάλυση μικροπυρήνων μυελού των οστών σε επίμυες.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τη μαβοριξαφόρη για την αξιολόγηση των επιδράσεων στην αναπαραγωγή και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η σηματοδότηση CXCR4/SDF-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και του πλακούντα των θηλαστικών. Στους ποντικούς, η αδρανοποίηση του CXCR4/- είναι θανατηφόρος για το έμβryo και προκαλεί πολλαπλές αναπτυξιακές τοξικότητες, κυρίως στο αιμοποιητικό, καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα. Τα επίπεδα του CXCR4/SDF-1 διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη διέγερση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των τροφοβλαστών που είναι απαραίτητες για την κατάλληλη ανάπτυξη και λειτουργία του πλακούντα στον άνθρωπο. Βάσει του μηχανισμού δράσης του, το Xolremdi μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Η επίδραση της μαβοριξαφόρης στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί σε ειδικές τοξικολογικές μελέτες της αναπαραγωγής.

Σε μια μελέτη 39 εβδομάδων με έναρξη της θεραπείας σε νεαρούς σκύλους προεφηβικής ηλικίας, παρατηρήθηκαν μεταβολές στους όρχεις με εκφύλιση/ατροφία των σπερματικών σωληναρίων, συμπεριλαμβανομένης της εξάντλησης των σπερματογονικών βλαστοκυττάρων, σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με την έκθεση του ανθρώπου σε MRHD. Παρόμοιες μεταβολές δεν παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη 13 εβδομάδων σε σεξουαλικά ώριμους αρσενικούς σκύλους και σε μια μελέτη 26 εβδομάδων σε νεαρούς σκύλους που κάλυπτε την περίοδο της εφηβείας. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο μπορεί η μαβοριξαφόρη να επιβάλλει αυτό το αποτέλεσμα, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση με τη φαρμακολογική δράση της μαβοριξαφόρης.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αποκατάσταση αυτής της επίδρασης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο (E551)  
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468)  
Διυδρικό όξινο φωσφορικό ασβέστιο (E3431(ii))  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460(i))  
Λαουρυλοθειικό νάτριο  
Φουμαρικό στεατικό νάτριο

#### Κέλυφος καψακίου

Ινδιγοτίνη (E132)  
Ζελατίνη (E441)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Διάλυμα αμμωνίας, πυκνό (E527)  
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Ισοπροπυλική αλκοόλη  
n-βουτυλική αλκοόλη,  
Προπυλενογλυκόλη (E1520)  
Γομμαλάκα σε αιθανόλη (E904)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 45 ημέρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Στρογγυλή λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με βιδωτό πώμα 38 mm ασφαλείας για τα παιδιά με ετικέτα. Κάθε φιάλη περιέχει ένα αποξηραντικό, τοποθετημένο μεταξύ της σπείρας ραιγιόν και του πώματος.

Μεγέθη συσκευασίας 60, 90 ή 120 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Xolremdi σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την αντίστοιχη Εθνική Αρχή (ΕΑΑ) σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό υλικό αποσκοπεί στον περιορισμό του δυνητικού κινδύνου εμβρυϊκής τοξικότητας που σχετίζεται με το Xolremdi.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Xolremdi, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφούν το Xolremdi θα έχουν πρόσβαση/θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Xolremdi, όλοι οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να χρησιμοποιούν το Xolremdi θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Κάρτα ασθενούς

#### **Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό:**

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας
- **Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας**
  - Το Xolremdi μπορεί δυνητικά να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα.
  - Το Xolremdi αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.
  - Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών ασθενών σε αναπαραγωγική ηλικία που επιδίδονται σε δραστηριότητες αναπαραγωγικής δυνατότητας, θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη του Xolremdi.
  - Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες χρησιμοποιώντας μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.
  - Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής για όσο διάστημα παίρνουν το Xolremdi και για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
  - Η θεραπεία με το Xolremdi θα πρέπει να διακόπτεται εάν μια ασθενής προγραμματίζει να μείνει έγκυος ή έχει μείνει έγκυος.
  - Στη συσκευασία του προϊόντος περιλαμβάνεται μια κάρτα ασθενούς και ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να ενημερώνει κάθε γυναίκα ασθενή σε αναπαραγωγική ηλικία και κάθε άνδρα ασθενή με γυναίκα σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία, πριν από την έναρξη της θεραπείας, σχετικά με τον σκοπό και τη σημασία της κάρτας, πριν από την έναρξη της θεραπείας.
  - Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη θα πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες ενέργειες και η ασθενής θα πρέπει να λάβει τις κατάλληλες συμβουλές σχετικά με τις πιθανές ενέργειες από ειδικό.

#### **Εκπαιδευτικό υλικό για τον ασθενή:**

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα ασθενούς
- **Κάρτα ασθενούς:**
  - Προειδοποίηση για τη μη λήψη του Xolremdi εάν η ασθενής είναι έγκυος. Το Xolremdi μπορεί δυνητικά να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί σας.
  - Οδηγία για χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.
  - Οδηγία για τους άνδρες ασθενείς να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης όταν έχουν σεξουαλικές επαφές με γυναίκα σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.
  - Οδηγία για άμεση επικοινωνία με επαγγελματία υγείας εάν πιθανολογείται εγκυμοσύνη.
  - Οδηγία να διαβάσει ο ασθενής το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες και οδηγίες.

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για τη διερεύνηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μαβοριξαφόρης στη θεραπεία του συνδρόμου WHIM (ακροχορδώνες (μυρμηκίες), υπογαμμασφαιριναιμία, λοιμώξεις και μυελοκάθεξη) με σκοπό την αύξηση του αριθμού των ώριμων ουδετερόφιλων κυττάρων και λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας μη παρεμβατικής μελέτης βάσει μητρώου σε ασθενείς συλλέγοντας τα τελικά σημεία τόσο της ασφάλειας όσο και της αποτελεσματικότητας.	Ετησίως (στο πλαίσιο της ετήσιας επαναξιολόγησης)
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μαβοριξαφόρης σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω για τη θεραπεία του συνδρόμου WHIM (ακροχορδώνες (μυρμηκίες), υπογαμμασφαιριναιμία, λοιμώξεις και μυελοκάθεξη) με σκοπό την αύξηση του αριθμού των ώριμων ουδετερόφιλων κυττάρων και λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία, ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσια ενημέρωση για κάθε νέα πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μαβοριξαφόρης.	Ετησίως (στο πλαίσιο της ετήσιας επαναξιολόγησης)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xolremdi 100 mg σκληρά καψάκια  
μαβοριξαφόρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg μαβοριξαφόρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια  
90 σκληρά καψάκια  
120 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Αφού ανοιχτεί, χρησιμοποιήστε το εντός 45 ημερών.  
Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2017/001 60 σκληρά καψάκια  
EU/1/26/2017/002 90 σκληρά καψάκια  
EU/1/26/2017/003 120 σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xolremdi

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xolremdi 100 mg σκληρά καψάκια  
μαβοριξαφόρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg μαβοριξαφόρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια  
90 σκληρά καψάκια  
120 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Αφού ανοιχτεί, χρησιμοποιήστε το εντός 45 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2017/001 60 σκληρά καψάκια  
EU/1/26/2017/002 90 σκληρά καψάκια  
EU/1/26/2017/003 120 σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κάρτα ασθενούς για το Xolremdi (μαβοριξαφόρη)

### ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

Αυτή η κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το Xolremdi.

- Μην πάρετε το Xolremdi εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, καθώς θα μπορούσε να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσετε ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη (π.χ. διπλού φραγμού) για όσο διάστημα παίρνετε το Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σας.
- Εάν είστε άνδρας ασθενής και η σύντροφός σας μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό για όσο διάστημα παίρνετε το Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση σας.
- Εάν εσείς ή η σύντροφός σας πιστεύετε ότι μπορεί να υπάρχει εγκυμοσύνη, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Παρακαλείστε να διαβάσετε με μεγάλη προσοχή το φύλλο οδηγιών χρήσης, γιατί περιέχει σημαντικές πληροφορίες.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το Xolremdi, μιλήστε με τον ιατρό σας.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Xolremdi 100 mg σκληρά καψάκια μαβοριξαφόρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Εντός της συσκευασίας θα βρείτε μια κάρτα ασθενούς, την οποία θα πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Xolremdi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xolremdi
3. Πώς να πάρετε το Xolremdi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xolremdi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Xolremdi και ποια είναι η χρήση του**

Το Xolremdi περιέχει τη δραστική ουσία μαβοριξαφόρη. Η μαβοριξαφόρη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστών ως άλλα ανοσοδιεγερτικά.

Το Xolremdi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου WHIM (ακροχορδόνες (μυρμηκίες), υπογαμμασφαιριναιμία, λοιμώξεις και μυελοκάθεξη) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω.

Η υπογαμμασφαιριναιμία είναι μια πάθηση κατά την οποία το επίπεδο των αντισωμάτων είναι χαμηλό. Η μυελοκάθεξη είναι μια πάθηση κατά την οποία ο οργανισμός αδυνατεί να απελευθερώσει ώριμα κύτταρα αίματος από τον μυελό των οστών.

Το σύνδρομο WHIM είναι μια κληρονομούμενη διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις (αλλαγές) στα γονίδια ενός ατόμου που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, καθιστώντας δυσκολότερη την καταπολέμηση των λοιμώξεων από τον οργανισμό. Το Xolremdi χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σύνδρομο WHIM που προκαλείται από μια αλλαγή στο γονίδιο *CXCR4*.

Η δραστική ουσία του Xolremdi, η μαβοριξαφόρη, δρα αυξάνοντας τη μετακίνηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού από τον μυελό των οστών στο αίμα. Ο αυξημένος αριθμός κυττάρων του ανοσοποιητικού στο αίμα μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης στους ασθενείς με σύνδρομο WHIM.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xolremdi

### Μην πάρετε το Xolremdi

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μαβοριξαφόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είστε έγκυος.
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε φάρμακο που διασπάται στον οργανισμό από ένα ηπατικό ένζυμο (πρωτεΐνη) γνωστό ως CYP2D6, όπως φάρμακα για:
  - ο ανακούφιση από τον βήχα (όπως κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη),
  - ο αντιμετώπιση του πόνου (όπως κωδεΐνη, τραμαδόλη).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xolremdi, εάν

- είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- έχετε παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QTc (μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που επηρεάζει τον ρυθμό της), όπως:
  - ο υποκαλιαιμία (χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα),
  - ο συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (όταν η καρδιά δεν αντλεί το αίμα τόσο καλά όσο θα έπρεπε)
  - ο σύνδρομο μακρού QT (καρδιακός ρυθμός που προκαλεί γρήγορους, χαοτικούς καρδιακούς παλμούς) ή παίρνετε φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QTc ή που αυξάνουν τα επίπεδα του Xolremdi στο αίμα (βλ. «Άλλα φάρμακα και Xolremdi»).

Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που επηρεάζουν την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς, όπως κοιλιακές ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου (μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα στην καρδιά με απειλητικές για τη ζωή διαταραχές του ρυθμού), σοβαρές αρρυθμίες (μη φυσιολογικοί ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί) και αιφνίδιος θάνατος. Σε αυτή την περίπτωση, ο γιατρός σας θα διορθώσει κάθε τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου για παράταση του διαστήματος QTc και θα ελέγξει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xolremdi και μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει χαμηλότερη δόση ή να σας συμβουλεύσει να μην πάρετε το Xolremdi.

### Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Δεν έχει μελετηθεί σε τέτοιου είδους ασθενείς.

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών, επειδή δεν είναι γνωστό αν είναι ασφαλές. Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, καθώς μπορεί να προκαλέσει ελλείμματα ανάπτυξης.

### Άλλα φάρμακα και Xolremdi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα και συμπληρώματα **δεν θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Xolremdi**, καθώς μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Xolremdi μειώνοντας την ποσότητα του Xolremdi στο αίμα. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xolremdi, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα για:

- αντιμετώπιση του άγχους και της κατάθλιψης (**βαλσαμόχορτο**),
- αντιμετώπιση του καρκίνου (όπως **απαλουταμίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη**),
- αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων και άλλων καταστάσεων (όπως **καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη**),
- αντιμετώπιση λοιμώξεων (**ριφαμπικίνη**, μόνον όταν χρησιμοποιείται για  $\geq 5$  ημέρες).

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Xolremdi, αυξάνοντας την ποσότητα του Xolremdi στο αίμα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως **φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη**),
- αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (όπως **κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη**),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (όπως **νεφαζοδόνη**),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων (όπως **αμιωδαρόνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη**).

Το Xolremdi μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ακόλουθων φαρμάκων, αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των αλλεργιών (όπως **φεξοφεναδίνη**),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων του αίματος (όπως **δαβιγατράνη, ετεξιλική, εδοξαμπάνη**),
- φάρμακα για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων (όπως **τελαπρεβίρη**),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV και του AIDS (όπως **αταζαναβίρη**),
- φάρμακα για την αντιμετώπιση του καρκίνου (όπως **ριμποσικλίμη, σεριτινίμη, εβερόλιμους**),
- αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (όπως **τελιθρομυκίνη**),
- φάρμακα για την αντιμετώπιση του άγχους ή των διαταραχών του ύπνου (όπως **μιδαζολάμη, αλπραζολάμη**),
- φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής πάθησης (**διζοξίνη**).

Το Xolremdi μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ακόλουθων φαρμάκων, μειώνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα στο αίμα:

- **μετφορμίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που επηρεάζουν την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς, όταν λαμβάνονται με το Xolremdi:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού παλμού (όπως **αμιωδαρόνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη**).
- Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (όπως **χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, αζιθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, μπεπριδύλη, πιμοζίδη και ενδοφλέβια ονδανσετρόνη**).

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xolremdi, εάν παίρνετε κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα.

### **Το Xolremdi με τροφή και ποτό**

Θα πρέπει να αποφεύγετε να τρώτε ή να πίνετε προϊόντα με γκρέιπφρουτ, καθώς το γκρέιπφρουτ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το Xolremdi.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Κύηση

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, καθώς αναμένεται να είναι επιβλαβές για το αγέννητο μωρό. Θα πρέπει να έχετε αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε τη θεραπεία.

Υπάρχουν ελάχιστα ή καθόλου δεδομένα σχετικά με τη χρήση του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Με βάση τον τρόπο λειτουργίας του, αυτό το φάρμακο θα μπορούσε να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

### Γυναικεία και ανδρική μέθοδος αντισύλληψης

Μέσα στη συσκευασία του Xolremdi θα βρείτε μια κάρτα ασθενούς, την οποία θα πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού, όπως προφυλακτικό και διάφραγμα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν είστε άνδρας, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό όταν έχετε σεξουαλική επαφή με γυναίκα σύντροφο που μπορεί να μείνει έγκυος, ενώ παίρνετε το Xolremdi και για τρεις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος.

### Θηλασμός

Το Xolremdi δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν το Xolremdi περνάει στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος για το μωρό δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον(τους) πιθανό(ους) κίνδυνο(ους) της θεραπείας με Xolremdi ενώ θηλάζετε.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του Xolremdi στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα. Με βάση μελέτες σε ζώα, το Xolremdi μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα στους άνδρες. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Xolremdi μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα, ωσότου να αισθανθείτε καλύτερα.

### **Το Xolremdi περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Xolremdi**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Xolremdi είναι:

- Για ασθενείς με βάρος **μεγαλύτερο από 50 kg**: 400 mg (τέσσερα καψάκια των 100 mg) από στόματος, τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το πρωινό, με άδειο στομάχι, μετά από ολονύκτια νηστεία.
- Για ασθενείς με βάρος **μικρότερο ή ίσο με 50 kg**: 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg) από στόματος, τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το πρωινό, με άδειο στομάχι, μετά από ολονύκτια νηστεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να πάρετε χαμηλότερη δόση εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες όταν λαμβάνονται μαζί με το Xolremdi.

Τα καψάκια Xolremdi πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην ανοίγονται, σπάζονται ή μασιούνται.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Το Xolremdi προορίζεται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω.

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών, επειδή δεν είναι γνωστό αν είναι ασφαλές.

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, καθώς μπορεί να προκαλέσει ελλείμματα ανάπτυξης.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xolremdi από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Xolremdi από την κανονική, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xolremdi**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε αυτό το φάρμακο το πρωί, παραλείψτε τη δόση της ημέρας και πάρτε την επόμενη δόση σας το επόμενο πρωί όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xolremdi**

Ο γιατρός σας θα καθορίσει πόσο καιρό θα πρέπει να παίρνετε το Xolremdi και τότε η θεραπεία μπορεί να σταματήσει. Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας μέχρι ο γιατρός σας να σας συμβουλεύσει να το κάνετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- Πόνος στο στομάχι (κοιλιακός)
- Δυσπεψία
- Διάρροια
- Έμετος
- Κεφαλαλγία
- Εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου ενός εξανθήματος με μικρές, επίπεδες, αποχρωματισμένες κηλίδες (κηλιδώδες εξάνθημα), κνησμούδες εξάνθημα και εξάνθημα με μικρά, ανάγλυφα εξογκώματα (βλατιδώδες εξάνθημα)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Ζάλη
- Απώλεια της συνείδησης (συγκοπή)
- Αιμορραγία από τη μύτη (επίσταξη)
- Ξηρό δέρμα
- Κόκκινες, φολιδωτές κηλίδες στο δέρμα, συνοδευόμενες από κνησμό και ενόχληση (ψωριασική δερματίτιδα)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Xolremdi**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 45 ημερών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Xolremdi**

- Η δραστική ουσία είναι η μαβοριξαφόρη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg μαβοριξαφόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου: πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο (E551), νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468), διυδρικό όξινο φωσφορικό ασβέστιο (E3431(ii)), κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460(i)), λαουρυλοθειικό νάτριο και φουμαρικό στεατικό νάτριο. Βλ. παράγραφο 2 «Το Xolremdi περιέχει νάτριο»  
Κέλυφος καψακίου: ινδιγοτίνη (E132), ζελατίνη (E441) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).  
Μελάνι εκτύπωσης: διάλυμα αμμωνίας, πυκνό (E527), μέλαν οξειδίου του σιδήρου (E172), ισοπροπυλική αλκοόλη, n-βουτυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη (E1520) και γομμαλάκα σε αιθανόλη (E904).

#### **Εμφάνιση του Xolremdi και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Xolremdi 100 mg διατίθεται ως αδιαφανές λευκό, σκληρό καψάκιο (καψάκιο) με γαλάζιο πώμα. Το λευκό σώμα του καψακίου φέρει τυπωμένη την ένδειξη «100 mg» με μαύρο μελάνι και το γαλάζιο πώμα του καψακίου φέρει τυπωμένη την ένδειξη «MX4» με μαύρο μελάνι.

Το Xolremdi είναι συσκευασμένο σε στρογγυλή λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με βιδωτό πώμα ασφαλές για τα παιδιά με ενσωματωμένο ξηραντικό και ετικέτα. Η φιάλη περιέχει 60, 90 ή 120 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**  
X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH  
Hohenstaufengasse 9/DG  
1010 Vienna  
Αυστρία

**Παρασκευαστής**  
Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Γερμανία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων».  
Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.  
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ  
ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιπτώσεων**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιπτώσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.