

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolremdi 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 100 mg mavoriksaforia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Koon 1 läpinäkymättömät kovat liivatekapselit (pituus n. 19,4 mm), joissa on valkoinen runko-osa ja vaaleansininen kansiosa. Kapselin valkoiseen runko-osaan on painettu mustalla musteella ”100 mg”, ja kapselin vaaleansiniseen kansiossaan on painettu mustalla musteella ”MX4”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xolremdi on tarkoitettu 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille WHIM-oireyhtymän (syyliä, hypogammaglobulinemiaa, infektoita ja myelokateksia) hoitoon lisäämään kiertävien kypsien neutrofiilien ja lymfosyyttien määrää.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain erikoislääkäri, jolla on kokemusta immuunipuutosten diagnosoinnista tai hoidosta.

Annostus

Suosittelut annos on:

- Paino yli 50 kg: 400 mg (neljä 100 mg:n kapselia) suun kautta kerran päivässä tyhjään vatsaan yön yli kestäneen paaston jälkeen ja vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua.
- Paino enintään 50 kg: 300 mg (kolme 100 mg:n kapselia) suun kautta kerran päivässä tyhjään vatsaan yön yli kestäneen paaston jälkeen ja vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua.

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää ottamatta, seuraava annos on otettava annosaikataulun mukaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen väliin jääneen annoksen.

Annosmuutokset

Xolremdi-valmisteen samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa

Kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, sen vuorokausiannos on pienennettävä 200 mg:aan.

Kun Xolremdi-valmistetta käytetään samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän kanssa, mavoriksaforipitoisuuden suurenemiseen mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia on seurattava tiheämmin (ks. kohta 4.5) ja Xolremdi-valmisteen päivittäistä annosta on pienennettävä 100 mg:n välein kliinisen tarpeen mukaan, mutta annos ei saa olla alle 200 mg.

Xolremdi-valmisteen samanaikainen käyttö P-gp:n estäjien kanssa

Kun Xolremdi-valmistetta käytetään samanaikaisesti P-gp:n estäjien kanssa, mavoriksaforipitoisuuden suurenemiseen mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia on seurattava tiheämmin (ks. kohta 4.5) ja Xolremdi-valmisteen päivittäistä annosta on pienennettävä 100 mg:n välein kliinisen tarpeen mukaan, mutta annos ei saa olla alle 200 mg.

Erityispotilasryhmät

QTc-ajan pidentymisen riski

Potilailla, joilla on QTc-ajan pidentymisen riskitekijöitä ja/tai kun lääkettä käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkevalmisteen kanssa, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa, QTc-ajan arviointi ja seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4). Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, vuorokausiannosta on pienennettävä 100 mg:n välein, mutta annos ei saa olla alle 200 mg. Xolremdi-valmisteen käytön lopettaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Tietoja 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista on vain vähän.

Munuaisten vajaatoiminta

Xolremdi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma välillä 15 ja alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma alle 15 ml/min). Xolremdi-valmistetta ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus. Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min, mukaan lukien potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Xolremdi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pisteet ≥ 7). Xolremdi-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Xolremdi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 2–11 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Xolremdi-valmistetta ei pidä käyttää < 2 vuoden ikäisten lasten hoitoon, koska altistuminen mavoriksaforille voi aiheuttaa kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Xolremdi otetaan suun kautta.

Kapseli otetaan tyhjään vatsaan yön yli kestäneen paaston jälkeen ja vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua. Ks. kohta 5.2.

Kapselit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa avata, rikkoa tai pureskella valmisteen tehon ja vakauden varmistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on voimakkaasti riippuvainen CYP2D6:sta (esim. deksstrometorfaani, kodeiini, tramadoli) (ks. kohta 4.5).

Käyttö raskauden aikana (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lisääntymiselinten toksisiteetti

Vaikutusmekanisminsa perusteella mavoriksafori voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohdat 4.3, 4.6 ja 5.3).

Naispotilailta, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka ovat sukupuoliyhteydessä, on varmistettava raskaustilanne ennen Xolremdi-hoidon aloittamista. Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tulemistä käyttämällä tehokasta ehkäisymenetelmää (esim. kaksinkertaista estemenetelmää) Xolremdi-hoidon aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Miespotilaiden, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia yhdynnässä Xolremdi-hoidon aikana ja vähintään kolmen viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos naispotilas on altistunut mavoriksaforille raskauden aikana, hänen on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin ja lopetettava mavoriksaforihoito.

Jotta terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita voitaisiin auttaa minimoimaan mahdollinen alkio- ja sikiötoksisuuden riski, WHIM-oireyhtymän hoitoon perehtyneille terveydenhuollon ammattilaisille jaetaan terveydenhuollon ammattilaisten opas ja valmisteen pakkauksen mukana toimitetaan potilaskortti.

QTc-ajan pidentyminen

Mavoriksafori aiheuttaa pitoisuudesta riippuvaa QTc-ajan pitenemistä (ks. kohta 5.1). Xolremdi-valmisteen samanaikainen käyttö muiden QTc-aikaa pidentävien valmisteiden kanssa voi johtaa QTc-ajan suurempaan pidentymiseen ja QTc-ajan pidentymiseen liittyviin haittavaikutuksiin, kuten kääntyvien kärkien takykardiaan, muihin vakaviin rytmihäiriöihin ja äkkikuolemaan.

Kaikki QTc-ajan pidentymisen muutettavissa olevat riskitekijät on korjattava ja QTc-aika on määritettävä lähtötilanteessa ja sitä on seurattava hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan potilailla, joilla on QTc-ajan pidentymisen riskitekijöitä (esim. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, pitkä QT -oireyhtymä, hypokalemia) tai jotka saavat samanaikaisesti mavoriksaforipitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita ja/tai sellaisia vaikuttavia aineita, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Xolremdi-valmisteen annoksen pienentäminen tai käytön lopettaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla ei ole vahvistettuja CXCR4-geenivariantteja

Xolremdi-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu WHIM-oireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla ei ole patogeenisia CXCR4-variantteja.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) kovaa kapselia kohti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Xolremdi-valmisteen ja mahdollisten samanaikaisten lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevat tiedot on esitetty taulukossa 1, taulukossa 2 ja taulukossa 3.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Taulukko 1: Xolremdi-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin (esimerkkejä, mutta muitakin voi esiintyä)

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. AUC-arvon, C_{max} -arvon, C_{min} -arvon ^a keskimääräinen suhde (90 %:n luotettavuusväli)	Suositus samanaikaisesta annosta Xolremdi-valmisteen kanssa
<i>CYP2D6:n substraattit</i>		
esim. dekstrometorfaani, kodeiini, tramadoli	<i>Dekstrometorfaani</i> ^b ↑ C_{max} 6,5-kertaisesti (5,1–8,3) ↑ AUC 9-kertaisesti (6,5–12,3)	Mavoriksafori on CYP2D6:n estäjä. Xolremdi-valmisteen samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on voimakkaasti riippuvainen CYP2D6:sta, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Mavoriksaforin käytön lopettamisen jälkeen CYP2D6:ta estävä vaikutus voi jatkua; noin 30 vuorokauden (vastaa 9 puoliintumisaikaa) puhdistumisjaksoa on harkittava ennen hoidon aloittamista lääkevalmisteilla, joiden puhdistuma riippuu voimakkaasti CYP2D6:sta.
<i>CYP3A4:n substraattit</i>		
esim. midatsolaami, alpratsolaami, everolimuusi, telitromysiini, telapreviiri, seritinibi, ribosiklibi, atatsanaviiri	<i>Midatsolaami</i> ^b ↑ C_{max} 1,1-kertaisesti (1,0–1,3) ↑ AUC 1,7-kertaisesti (1,4–2,1)	Mavoriksafori on CYP3A4:n estäjä. Käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4:n substraattien kanssa, jolloin minimaaliset substraattipitoisuuden muutokset voivat johtaa vakaviin haittavaikutuksiin, CYP3A4:n substraattiin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava useammin.
<i>P-gp:n substraattit</i>		
digoksiini	<i>Digoksiini</i> ^c ↑ C_{max} 1,5-kertaisesti (1,3–1,8) ↑ AUC 1,6-kertaisesti (1,4–1,9)	Kun Xolremdi-valmistetta käytetään samanaikaisesti digoksiinin kanssa, seerumin digoksiinipitoisuudet on mitattava ennen Xolremdi-valmisteen samanaikaisen käytön aloittamista, ja seerumin digoksiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava digoksiinin valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. AUC-arvon, C _{max} -arvon, C _{min} -arvon ^a keskimääräinen suhde (90 %:n luotettavuusväli)	Suositus samanaikaisesta annosta Xolremdi-valmisteen kanssa
<i>Muut P-gp:n substraattit</i> esim. dabigatraanieteksilaa tti, edoksabaani, feksofenadiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Kun Xolremdi-valmistetta käytetään samanaikaisesti P-gp:n substraattien kanssa, jolloin minimaaliset substraattipitoisuuden muutokset voivat johtaa vakaviin haittavaikutuksiin, P-gp:n substraattiin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava useammin.
<i>OCT2:n/MATE1:n substraattit</i>		
metformiini	<i>Metformiini</i> ^d ↓ C _{max} 35 % (17–49 %) ↓ AUC 35 % (20–47 %)	Seuraa verensokerin tasapainoa ja säädä metformiiniannosta tarpeen mukaan. Mavoriksafori saattaa pienentää metformiinin keskimääräistä C _{max} - ja AUC-arvoa, mikä voi vähentää metformiinin tehoa. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.

^a Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä tutkittavilla.

^b Samanaikainen käyttö Xolremdi 400 mg -valmisteen kanssa

^c Yhden suun kautta otettavan annoksen, joka sisältää 0,25 mg digoksiinia sisältävää kuljettajaproteiinien yhdistelmää, samanaikainen käyttö Xolremdi-valmisteen kanssa, annosteltuna vakaaseen tilaan (400 mg/vrk)

^d Yhden suun kautta otettavan annoksen, joka sisältää 10 mg metformiinia sisältävää kuljettajaproteiinien yhdistelmää, samanaikainen käyttö Xolremdi-valmisteen kanssa, annosteltuna vakaaseen tilaan (400 mg/vrk)

Taulukko 2: Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Xolremdi-valmisteseen (esimerkkejä, mutta muitakin voi esiintyä)

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. AUC-arvon, C _{max} -arvon, C _{min} -arvon ^a keskimääräinen suhde (90 %:n luotettavuusväli)	Suositus samanaikaisesta annosta Xolremdi-valmisteen kanssa
<i>CYP3A4:n induktorit</i>		
esim. apalutamidi, karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, fenytoiini, rifampisiini, fenobarbitaali, mäkikuisma	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Mavoriksafori C _{max} ↓ Mavoriksafori AUC	Mavoriksafori on CYP3A4:n substraatti. Samanaikaisen käytön voimakkaan CYP3A4:n induktorin kanssa odotetaan pienentävän mavoriksaforipitoisuutta, mikä voi vähentää Xolremdi-valmisteen terapeutista vaikutusta. Samanaikaista käyttöä ei suositella.
<i>Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4:n estäjät</i>		
esim. itrakonatsoli, amiodaroni, diltiatseemi, flukonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini, nefatsodoni	<i>Itrakonatsoli</i> ^b ↑ Mavoriksaforipitoisuus noin 2-kertaisesti <i>Odotettavissa:</i> ↑ Mavoriksafori C _{max} ↑ Mavoriksafori AUC	Mavoriksafori on CYP3A4:n substraatti. Samanaikaisen käytön voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A4:n estäjän kanssa odotetaan suurentavan mavoriksaforipitoisuutta, mikä saattaa lisätä haittavaikutusten riskiä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa

		vuorokausiannos on pienennettävä 200 mg:aan (ks. kohta 4.2). Käytettäessä samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän kanssa haittavaikutuksia on seurattava tiheämmin ja vuorokausiannosta on pienennettävä 100 mg:n välein <i>kliinisen tarpeen mukaan</i> , mutta annos ei saa olla alle 200 mg (ks. kohta 4.2).
<i>P-gp:n estäjät</i>		
itakonatsoli (200 mg), verapamiili	<i>Itrakonatsoli</i> ^b ↑ Mavoriksaforipitoisuus noin 2-kertaisesti <i>Odotettavissa:</i> ↑ Mavoriksafori C _{max} ↑ Mavoriksafori AUC	Mavoriksafori on P-gp:n substraatti. Kun Xolremdi-valmistetta käytetään samanaikaisesti P-gp:n estäjien kanssa, mavoriksaforipitoisuuden suurenemiseen mahdollisesti liittyviä Xolremdi-valmisteen haittavaikutuksia on seurattava tiheämmin ja Xolremdi-valmisteen vuorokausiannosta on pienennettävä 100 mg:n välein <i>kliinisen tarpeen mukaan</i> , mutta annos ei saa olla alle 200 mg (ks. kohta 4.2)

^a Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä tutkittavilla.

^b Xolremdi 200 mg:n samanaikainen käyttö 200 mg:n itakonatsolin kanssa.

Taulukko 3: Rytmihäiriölääkkeiden ja muiden QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkkeiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. AUC-arvon, C _{max} -arvon, C _{min} -arvon keskimääräinen suhde (90 %:n luotettavuusväli)	Suositus samanaikaisesta annosta Xolremdi-valmisteen kanssa
Rytmihäiriölääkkeet (muun muassa amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamiidi, kinidiini ja sotaloli) Muut lääkevalmisteet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (muun muassa klorokiini, halofantriini, klaritromysiini, siprofloksasiini, levofloksasiini, atsitromysiini, haloperidoli, metadoni, moksifloksasiini, bepridiili, pimotsidi ja laskimoon annettava ondansetroni)	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Odotetaan pidentävän QTc-aikaa	Xolremdi aiheuttaa pitoisuusriippuvaista QTc-ajan pidentymistä. Xolremdi-valmisteen samanaikainen käyttö muiden QTc-ajan pidentymiseen liittyvien valmisteiden kanssa voi johtaa QTc-ajan pidentymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Käytettäessä samanaikaisesti sellaisen lääkevalmisteen kanssa, jonka tiedetään mahdollisesti pidentävän QTc-aikaa, QTc-ajan määrittäminen ja seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, vuorokausiannosta on pienennettävä 100 mg:n välein, mutta annos ei saa olla alle 200 mg. Xolremdi-valmisteen käytön lopettaminen voi olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ruoka

Potilaita on kehoitettava välttämään greippiä sisältävien tuotteiden syömistä tai juomista, koska greippi on voimakas CYP3A4:n estäjä ja voi lisätä Xolremdi-valmisteen haittavaikutusten riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naispotilailta, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka ovat sukupuoliyhteydessä, on varmistettava raskaustilanne ennen Xolremdi-hoidon aloittamista. Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tulemistä käyttämällä tehokasta ehkäisymenetelmää (esim. kaksinkertaista estemenetelmää) Xolremdi-hoidon aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Miespotilaiden, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia yhdynnässä Xolremdi-hoidon aikana ja vähintään kolmen viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Mavoriksaforin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Vaikutusmekanisminsa perusteella mavoriksafori voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3).

Xolremdin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Jos mavoriksaforille altistutaan raskauden aikana, naispotilaan on otettava viipymättä yhteyttä lääkäriin ja lopetettava mavoriksaforihoito.

Imetys

Mavoriksaforin käyttöä imettävillä naisilla ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittyvätkö mavoriksafori ja/tai sen metaboliitit äidinmaitoon ihmisillä ja maitoon koe-eläimillä.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys hoidon ajaksi ja kolmen viikon ajaksi viimeisen annoksen jälkeen vai pidättäydytäänkö Xolremdi-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Xolremdi-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Mavoriksaforin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Mavoriksaforin vaikutusta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa. Pitkäkestoisissa toistuvan altistuksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin kivesmuutoksia yhdessä tutkimuksessa, jossa hoito aloitettiin nuorilla esimurrosikäisillä koirilla. Näiden löydösten merkitystä miespotilaille ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xolremdi saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy hermoston haittavaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jäljempänä kuvatut turvallisuustiedot kuvastavat altistumista 38:lla WHIM-oireyhtymää sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin mavoriksaforilla ja joiden hoidon kesto vaihteli alle 6 kuukaudesta

(7 potilasta) 4 vuoteen (7 potilasta), altistumisen mediaanin ollessa 2 vuotta. Yleisimmät havaitut haittavaikutukset, jotka olivat vaikeusasteeltaan mitä tahansa luokkaa, olivat ruoansulatuskanavan vaikutukset (pahoinvointi [21,1 %], ripuli [18,4 %], oksentelu [13,2 %], dyspepsia [10,5 %], vatsakipu [10,5 %]), ihottuma (13,2 %) ja päänsärky (10,5 %).

Xolremdi-valmisteen käytön aloittamisen jälkeen voi esiintyä ruoansulatuskanavan vaikutuksia; nämä reaktiot häviävät yleensä ensimmäisten 3 kuukauden aikana, vaikka Xolremdi-valmisteen käyttöä jatkettaisiinkin.

Haittavaikutustaulukko

Mavoriksaforilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4. Näihin kuului kaksi kliinistä tutkimusta, joissa 38 WHIM-oireyhtymää sairastavaa potilasta hoidettiin mavoriksaforilla.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4 MedDRA-järjestelmän elinluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: Haittavaikutukset

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen
	Synkopee	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ripuli	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma*	Hyvin yleinen
	Kuiva iho	Yleinen
	Psoriasisiforminen dermatiitti	Yleinen

*Seuraavat ryhmät sisältävät seuraavat MedDRA:n suositellut termit:

Ihottuma: Makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, papulaarinen ihottuma

Pediatriset potilaat

Vaiheen 3 X4P-001-103-avaintutkimuksessa mavoriksaforilla hoidetuista 14:stä potilaasta 7 oli iältään välillä 12 ja < 18 vuotta. Vaiheen 2 X4P-001-MKKA-tutkimuksessa yksikään potilas ei ollut alle 18 vuotta.

Turvallisuusprofiili potilailla iältään välillä 12 ja < 18 vuotta oli samanlainen kuin koko väestössä, mukaan lukien aikuiset ja nuoret potilaat.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mavoriksaforin poistumisen tehostamiseksi ei ole olemassa erityistä vastalääkettä tai hoitotoimenpidettä. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa lopettaa hoito ja aloittaa oireenmukainen tukihoido kliinisen tarpeen mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, muut immunostimulantit, ATC-koodi: L03AX24

Vaikutusmekanismi

Mavoriksafori on CXC-kemokiinireseptori 4:n (CXCR4) antagonisti, joka estää CXCR4-ligandin, stroomaperäisen tekijän 1α (SDF- 1α) / CXC-kemokiiniligandin 12 (CXCL12), sitoutumisen. SDF- $1/CXCR4$ osallistuu leukosyyttien kuljettamiseen luuydinonteloon ja niiden kotiuttamiseen sieltä pois. WHIM-oireyhtymää sairastavilla potilailla esiintyvät CXCR4-reseptorigeenin toiminnanlisäysmutaatiot johtavat lisääntyneeseen vasteeseen CXCL12:lle ja leukosyyttien kertymiseen luuytimeen. Mavoriksafori estää vasteen CXCL12:lle sekä villityypisissä että mutatoituneissa CXCR4-muunnoksissa, jotka liittyvät WHIM-oireyhtymään. Hoito mavoriksaforilla johtaa neutrofiilien sekä lymfosyyttien ja monosyyttien lisääntyneeseen mobilisaatioon luuytimestä perifeeriseen verenkiertoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) ja absoluuttinen lymfosyyttimäärä (ALC) olivat korkeimmillaan 4 tuntia Xolremdi-valmisteen annostelun jälkeen ja palautuivat kohti lähtötasoa 24 tunnin kuluessa annostelusta. Kun mavoriksaforiannokset olivat 50 mg (0,125 kertaa suositeltu enimmäisannos) – 400 mg kerran vuorokaudessa, suurempaan mavoriksaforipitoisuuteen vakaassa tilassa liittyi pidempi keskimääräinen aika (tuntia) ANC-kynnysarvon yläpuolella (TAT_{ANC}), joka oli 500 solua/ μ l, ja pidempi keskimääräinen aika (tuntia) ALC-kynnysarvon yläpuolella (TAT_{ALC}), joka oli 1 000 solua/ μ l 24 tunnin aikana.

Sydämen elektrofysiologia

QT-tutkimuksessa QTc-ajan suurin keskimääräinen pidentyminen oli 15,6 ms (90 %:n luotettavuusvälin yläraja = 19,8 ms), kun terveille vapaaehtoisille annettiin 800 mg Xolremdi-valmistetta (2 kertaa suositeltu enimmäisannos). Ks. kohta 4.4.

Kliininen teho ja turvallisuus

Xolremdi-valmistetta arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimus X4P-001-103 (jäljempänä tutkimus 1) oli keskeinen vaiheen 3 satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, joka tehtiin aikuisilla ja nuorilla (12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) WHIM-oireyhtymää sairastavilla potilailla. Tutkimus X4P-001-MKKA (jäljempänä tutkimus 2) oli tukea antava avoin vaiheen 2 tutkimus, joka tehtiin WHIM-oireyhtymää sairastavilla aikuispotilailla.

Vaiheen 3 tutkimus (keskeinen)

Xolremdi-vaiheen tehoa arvioitiin aikuisilla ja nuorilla iältään välillä 12 ja < 18 vuotta WHIM-oireyhtymää sairastavilla potilailla 52 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 1. Kaikilla mukana olleilla potilailla oli WHIM-oireyhtymään sopiva CXCR4:n genotyypin vahvistettu muunnos ja vahvistettu $ANC \leq 400$ solua/ μ l. Mavoriksaforia annettiin suun kautta 400 mg kerran päivässä aikuisille ja nuorille, joiden paino oli > 50 kg, ja 200 mg kerran vuorokaudessa nuorille, joiden paino oli ≤ 50 kg. Potilaat saivat jatkaa (mutta eivät aloittaa)

immunoglobuliinihoitoa samalla annoksella. Muiden CXCR4-antagonistien tai granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttö ei ollut sallittua.

31 potilasta satunnaistettiin 1:1 saamaan joko lumelääkettä (n = 17) tai mavoriksaforia (n = 14) kerran päivässä 52 viikon ajan. Potilaiden demografiset lähtötiedot ja taudin ominaisuudet on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: WHIM-oireyhtymää sairastavien potilaiden demografiset lähtötiedot ja taudin lähtötilanteen ominaisuudet (tutkimus 1)

Demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet	Xolremdi (n = 14)	Lumevalmiste (n = 17)
Demografiset tiedot		
Ikä (vuotta) keskiarvo (keskihajonta)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Ikäryhmä, n (%)	–	–
välillä 12 ja < 18 vuotta	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 vuotta	7 (50,0)	9 (52,9)
Sukupuoli, n (%)	–	–
Miehiä	5 (35,7)	8 (47,1)
Naisia	9 (64,3)	9 (52,9)
Etninen tausta, n (%)	–	–
Valkoihoinen	13 (93)	16 (94)
Aasialainen	0	1 (6)
Muu	1 (7)	0
Taudin ominaisuudet		
Ig:n käyttö lähtötilanteessa, n (%)	–	–
Kyllä	6 (42,9)	8 (47,1)
Lähtötilanteen keskimääräinen absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) (solua/μl) keskiarvo (keskihajonta)	155 (93,8)	281 (232,7)
Lähtötilanteen keskimääräinen absoluuttinen lymfosyttimäärä (ALC) (solua/μl) keskiarvo (keskihajonta)	501 (204,8)	563 (199,1)

Lyhenteet: Ig = immunoglobuliini.

Huomaus: Prosenttiosuudet lasketaan kunkin ominaisuuden potilaiden määrän perusteella nimittäjänä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli ANC-arvon paraneminen mitattuna keskimääräisenä aikana (tuntia), jolloin ANC ylitti raja-arvon 500 solua/μl (TAT_{ANC}). Tämä arvioitiin 24 tunnin ajanjakson aikana neljä kertaa tutkimuksen kuluessa (joka kolmas kuukausi 12 kuukauden ajan). 52 viikon ajanjakson aikana TAT_{ANC} oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi mavoriksaforia saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin. Ks. taulukko 6 ja kuva 1.

Taulukko 6: Keskimääräinen aika (tuntia), jolloin ANC ylitti raja-arvon (TAT_{ANC}) tutkimuksessa 1

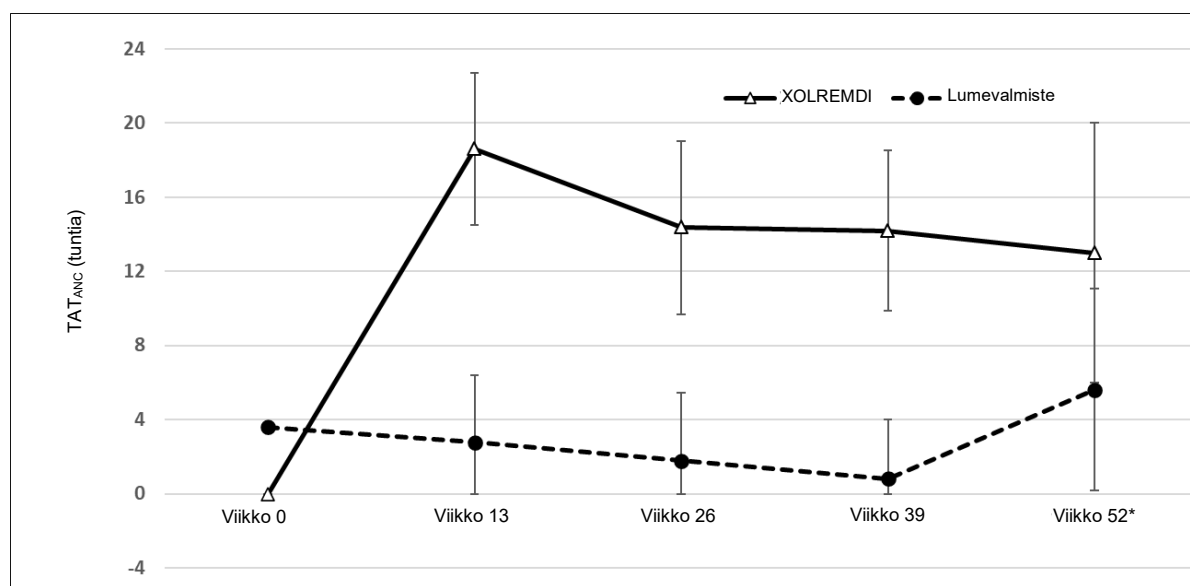
		Xolremdi (n = 14)	Lumevalmiste (n = 17)
TAT_{ANC} (tuntia)			
Lähtötilanne	Keskiarvo (keskihajonta)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
MMRM-tulokset kokonaisuudessaan	LS-keskiarvo (keskivirhe)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	LS-keskiarvo 95 %:n luotettavuusväli	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Ero lumevalmisteeseen:		
	LS-keskiarvon ero (keskivirhe)	12,30 (2,5)	–
	LS-keskiarvon ero 95 %:n luotettavuusväli	(7,2; 17,4)	–
	P-arvo ¹	< 0,0001	–

Lyhenteet: ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä; LS = pienimmän neliösumman menetelmä;

MMRM = toistomittausten sekamalli; TAT = aika raja-arvon 500 solua/ μ l yläpuolella.

[1] Tulokset perustuvat MMRM-analyysiin, jossa riippuvana muuttujana on aika raja-arvon yläpuolella, kovariaatteina ovat hoito, käynti (viikot 13, 26, 39 ja 52), hoito \times käynti, Ig:n käyttö (satunnaistamisen ositteet) ja aika raja-arvon yläpuolella lähtötilanteessa ja toistuvana satunnaistekijänä on potilas.

Kuva 1: TAT_{ANC} ajan kuluessa (tuntia) (LS-keskiarvo \pm 95 %:n luotettavuusväli) hoitoryhmittäin (tutkimus 1)



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

Lyhenteet: ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä; LS = pienimmän neliösumman menetelmä; TAT = aika raja-arvon 500 solua/ μ l yläpuolella 24 tunnin aikana.

*Viikolla 52 kolmelle 17:stä lumevalmistetta saaneesta potilaasta annettiin mavoriksaforia ennen TAT-mittausta, kun he siirtyivät tutkimuksen avoimeen vaiheeseen; yksi mavoriksaforiryhmään kuuluneista potilaista ei ottanut mavoriksaforia. Kaikki tiedot sisällytettiin ITT-analyysiin.

Tärkein toissijainen tehon päätapahtuma oli ALC-arvon paraneminen mitattuna keskimääräisenä aikana (tuntia), jolloin ALC ylitti raja-arvon 1 000 solua/ μ l (TAT_{ALC}) 24 tunnin ajanjakson aikana. 52 viikon ajanjakson aikana TAT_{ALC} oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi mavoriksaforia saaneilla potilailla verrattuna lumevalmisteeseen. Ks. taulukko 7.

Taulukko 7: Keskimääräinen aika (tuntia), jolloin ALC ylitti raja-arvon (TAT_{ALC}) tutkimuksessa 1

		Xolremdi (n = 14)	Lumevalmiste (n = 17)
TAT_{ALC} (tuntia)			
Lähtötilanne	Keskiarvo (keskihajonta)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
MMRM-tulokset kokonaisuudessaan	LS-keskiarvo (keskivirhe)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	LS-keskiarvo 95 %:n luotettavuusväli	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)
	Ero lumevalmisteseen:		
	LS-keskiarvon ero (keskivirhe)	11,3 (1,80)	–
	LS-keskiarvon ero 95 %:n luotettavuusväli	(7,5; 15,0)	–
	P-arvo ¹	< 0,0001	–

Lyhenteet: ALC = absoluuttinen lymfosyyttimäärä; LS = pienimmän neliösumman menetelmä; MMRM = toistomittausten sekamalli; TAT = aika raja-arvon 1 000 solua/μl yläpuolella.

^[1] Tulokset perustuvat MMRM-analyysiin, jossa riippuvana muuttujana on aika raja-arvon yläpuolella, kovariaatteina ovat hoito, käynti (viikot 13, 26, 39 ja 52), hoito × käynti, Ig:n käyttö (satunnaistamisen ositteet) ja aika raja-arvon yläpuolella lähtötilanteessa ja toistuvana satunnaistekijänä on potilas.

Mavoriksaforin tehoa arvioitiin edelleen infektioiden kokonaispisteiden ja syylien muutoksen kokonaispisteiden perusteella. Koko 52 viikon hoitajakson ajalta infektioiden vaikeusasteen mukaan painotettu infektioiden kokonaispistemäärä oli numeerisesti pienempi mavoriksaforia saaneilla potilailla (LS-keskiarvo [keskivirhe] 7,41 [2,805]) verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (LS-keskiarvo [keskivirhe] 12,27 [2,443]), LS-keskiarvojen erolla -4,85 (95 %:n CI [-12,57; 2,86]). Vuotuinen infektioaste oli myös numeerisesti vähäisempi mavoriksaforia saaneilla potilailla (LS-keskiarvo [keskivirhe] 1,7 [0,5]) verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (LS-keskiarvo [keskivirhe] 4,2 [0,7]), ja asteiden välinen suhde oli 0,417 (95 %:n CI [0,220; 0,789]). Mavoriksafori- ja lumevalmisteryhmän välillä ei ollut eroa syylien muutoksen kokonaispisteissä 52 viikon aikana.

Vaiheen 2 tutkimus (tukea antava)

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa (tutkimus 2), johon osallistui 8 WHIM-oireyhtymää sairastavaa aikuista potilasta, arvioitiin mavoriksaforin farmakodynamiikkaa annosalueella 50–400 mg, annettuna suun kautta kerran päivässä. 300–400 mg:n annoksilla saavutettiin ANC-arvon \geq 600 solua/μl ja ALC-arvon \geq 1 000 solua/μl pysyvä nousu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xolremdi-valmisteen käytöstä WHIM-oireyhtymän (syyliä, hypogammaglobulinemiaa, infektoita ja myelokateksia) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Muut tiedot

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Mavoriksaforin farmakokineettiset parametrit esitetään geometrisena keskiarvona (CV %) WHIM-oireyhtymää sairastavilla aikuisilla, ellei toisin mainita. Mavoriksaforin vakaan tilan C_{max} on 3 304 (58,6 %) ng/ml ja AUC 0–24 tunnin aikana (AUC_{0-24h}) on 13 970 (58,4 %) ng × h/ml, kun annos on 400 mg kerran päivässä.

Imeytyminen

Mavoriksaforin mediaani (vaihteluväli) aika C_{\max} -arvon (t_{\max} -arvon) saavuttamiseen on 2,8 tuntia (1,9–4 tuntia) suurimmalla hyväksytyllä suositellulla annoksella.

Ruoan vaikutus

Runsasrasvainen ateria: Mavoriksaforin C_{\max} laski 66 % ja AUC laski 55 % terveillä tutkittavilla, joille annettiin 400 mg Xolremdi-valmistetta yhdessä runsasrasvaisen aterian (1 000 kaloria, 50 % rasvaa) kanssa.

Vähärasvainen ateria: Mavoriksaforin C_{\max} laski 55 % ja AUC laski 51 % terveillä tutkittavilla, joille annettiin 400 mg Xolremdi-valmistetta yhdessä vähärasvaisen aterian (500 kaloria, 25 % rasvaa) kanssa. Lisäksi 14 % korkeampi mavoriksaforin C_{\max} ja 18 % alhaisempi AUC havaittiin, kun terveille tutkittaville annettiin 400 mg:n kerta-annos Xolremdi-valmistetta vähärasvaisen aterian yhteydessä yön yli paaston jälkeen verrattuna tilanteeseen, jossa tutkittavat paastosivat vielä 4 tuntia Xolremdi-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Mavoriksaforin jakautumistilavuus on 120 l/kg. Mavoriksafori sitoutuu > 93-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*.

Biotransformaatio

CYP3A4 ja, vähemmässä määrin, CYP2D6 ovat pääasiassa vastuussa mavoriksaforin metaboliasta.

Eliminaatio

Mavoriksaforin terminaalinen puoliintumisaika oli 82 tuntia ja näennäinen puhdistuma 62 l/h, kun terveille tutkittaville annettiin 400 mg:n kerta-annos Xolremdi-valmistetta. Mavoriksaforilla on ainakin osittain epälineaarinen näennäinen puhdistuma, mutta tämä ei ole kliinisesti merkittävää hyväksytyllä suositellulla annoksella.

Yhden suun kautta annetun radioleimatun mavoriksaforiannoksen jälkeen 74,2 % annetusta annoksesta saatiin talteen: 61,0 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin ja 13,2 % (3 % muuttumattomana) erittyi virtsaan 240 tunnin keräysjakson aikana terveillä tutkittavilla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Mavoriksaforilla on epälineaarinen farmakokinetiikka, jossa C_{\max} ja AUC_{0-24h} kasvavat annosta suuremmissa suhteissa annosalueella 50 mg (0,125-kertainen suositeltuun annokseen verrattuna) – 400 mg. Mavoriksaforin vakaa tila saavutetaan noin 9–12 päivän kuluttua terveillä tutkittavilla suurimmalla hyväksytyllä suositellulla annoksella.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tutkimuksessa 2 annosten 50–200 mg keskimääräiset ANC-tasot pysyivät yleensä alle kliinisen hyötyrajan 500 solua/ μ l 24 tunnin annosvälin aikana. 300 mg:n ja 400 mg:n annoksilla keskimääräiset ANC-tasot nousivat raja-arvon yläpuolelle noin 1 tunti annoksen ottamisen jälkeen ja pysyivät raja-arvon yläpuolella tai raja-arvon tasolla koko annosteluvälin ajan. AUC_{ANC} -arvon \geq 600/ μ l ja AUC_{ALC} -arvon \geq 1 000/ μ l saavuttamiseksi tarvittiin 300/400 mg:n mavoriksiforiannos kerran päivässä.

Lääkkeen yhteisvaikutuksia koskevat tutkimukset

Tietoa lääkkeen yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa on kohdassa 4.5.

Muut lääkevalmisteet: Kofeiiniin (CYP1A2:n substraatti), losartaanin (CYP2C9:n substraatti), omepratsolin (CYP2C19:n substraatti), furosemidin (OAT1:n ja OAT3:n substraatti) ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun niitä käytettiin samanaikaisesti mavoriksaforin kanssa.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Mavoriksafori metaboloituu maksassa. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta mavoriksaforin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Erittyminen munuaisten kautta on mavoriksaforin vähäinen eliminaatioreitti.

Mavoriksaforin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (CrCl välillä 30 ml/min ja < 90 ml/min). Mavoriksaforin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

WHIM-oireyhtymää sairastavilla potilailla tehdyissä Xolremdi-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa 2 potilasta (5 %) oli iältään 65 vuotta tai vanhempia, eikä yksikään potilas ollut iältään 75 vuotta tai vanhempi. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita, jotta olisi voitu määrittää, reagoivatko he hoitoon eri tavalla kuin nuoremmat potilaat.

Etninen tausta

Etnisen taustan vaikutusta mavoriksaforin systeemiseen altistukseen ei tunneta.

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta mavoriksaforin systeemiseen altistukseen ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Eläinkokeissa kliinisiä altistustasoja vastaavilla altistuksilla ja mahdollisesti kliinisesti merkityksellisiksi katsottavia löydöksiä olivat seuraavat: kivesten toksisuus, maksatoksisuus, verkkokalvon rappeuma ja atrofia.

Genotoksisuus

Mavoriksafori ei ollut genotoksinen *in vitro* bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi), *in vitro* ihmisen lymfosyyttiviljelmän kromosomipoikkeavuustestissä tai *in vivo* rotan luuytimen mikrotumakokeessa.

Lisääntymiselinten toksisiteetti

Mavoriksaforilla ei ole tehty eläinkokeita, joissa olisi arvioitu sen vaikutuksia lisääntymiskykyyn ja alkion ja sikiön kehitykseen. CXCR4/SDF-1-signaali on tärkeä osa nisäkkäiden alkion ja sikiön sekä istukan kehitystä. Hiirillä CXCR4-geenin poisto tappaa alkion ja aiheuttaa useita kehitystoksisuuksia, erityisesti hematopoeettisessa järjestelmässä, sydämessä ja verisuonistossa sekä hermostossa. CXCR4/SDF-1-tasoilla on myös keskeinen rooli trofoblastien proliferaation ja erilaistumisen stimuloimisessa, mikä on välttämätöntä ihmisen istukan asianmukaiselle kasvulle ja toiminnalle. Vaikutusmekanisminsa perusteella Xolremdi voi aiheuttaa sikiövaurioita, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle.

Mavoriksaforin vaikutusta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa.

39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa hoito aloitettiin nuorilla esimurrosikäisillä koirilla, havaittiin kivesten muutoksia, kuten siementiehyiden rappeutumista/atrofiaa ja spermatogoniaalisten kantasolujen vähenemistä, altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisillä käytettävää suurinta suositeltua vuorokausiannosta (MRHD). Samanlaisia muutoksia ei havaittu 13 viikkoa kestäneessä sukukypsillä uroskoirilla tehdyssä tutkimuksessa eikä 26 viikkoa kestäneessä nuorilla koirilla tehdyssä tutkimuksessa, joka kattoi murrosiän. Mekanismia, jolla mavoriksafori voi vaikuttaa tällä tavalla, ei tunneta, mutta yhteyttä mavoriksaforin farmakologiseen vaikutukseen ei voida sulkea pois. Tämän vaikutuksen korjaantumisesta ei ole tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E3431(ii))
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Natriumlauryylisulfaatti
Natriumstearyylifumaraatti

Kapselin kuori

Indigotiini (E132)
Liivate (E441)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Ammoniakkiliuos, väkevä (E527)
Musta rautaoksidi (E172)
Isopropyylialkoholi
n-butyylialkoholi
Propyleeniglykoli (E1520)
Sellakkalakka etanolissa (E904)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Pullon avaamisen jälkeen: 45 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suuritiheyksisestä polyeteenistä valmistettu valkoinen pyöreä pullo, jossa on 38 mm:n lapsiturvallinen kierrekorkki ja etiketti. Jokaisessa pullossa on kosteudenpoistaja raionkuitutäyteen ja korkin välissä.

Pakkauskoot: 60, 90 tai 120 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY
MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Xolremdi-valmisteen markkinoille saattamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava asianomaisen kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä, muodosta ja jakelutavoista sekä muista koulutusmateriaaliin liittyvistä näkökohdista.

Koulutusohjelman tarkoituksena on vähentää Xolremdi-valmisteseen liittyvää mahdollista alkio- ja sikiötoksisuuden riskiä.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Xolremdi-valmistetta markkinoidaan, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, joiden odotetaan määräävän Xolremdi-valmistetta, on pääsy seuraavaan koulutuspakettiin tai heille toimitetaan se:

- Lääkärin koulutusmateriaalit

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Xolremdi-valmistetta markkinoidaan, kaikille potilaille ja näitä hoitaville, joiden odotetaan käyttävän Xolremdi-valmistetta, toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- Potilaskortti

Lääkärin koulutusmateriaalit:

- Valmisteyhteenvedo
- Terveydenhuollon ammattilaisen opas
- **Terveydenhuollon ammattilaisen opas**
 - Xolremdi voi mahdollisesti vahingoittaa alkioita tai sikiötä, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle.
 - Xolremdi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista raskaana oleville naisille.
 - Naispotilailta, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka ovat sukupuoliyhteydessä, on varmistettava raskaustilanne ennen Xolremdi-hoidon aloittamista.
 - Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tulemistä käyttämällä tehokasta ehkäisymenetelmää (esim. kaksinkertaista estemenetelmää) Xolremdi-hoidon aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.
 - Miespotilaiden, joilla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia yhdynnässä Xolremdi-hoidon aikana ja vähintään kolmen viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
 - Xolremdi-hoito on lopetettava, jos potilas suunnittelee raskautta tai on tullut raskaaksi.
 - Valmisteen pakkaukseen sisältyy potilaskortti, ja terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava ennen hoidon aloittamista kortin tarkoituksesta ja tärkeydestä jokaiselle naispotilaalle, joka voi tulla raskaaksi, ja jokaiselle miespotilaalle, jolla on naispuolisia kumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi.
 - Asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä, jos raskaus havaitaan, ja erikoislääkärin on annettava potilaalle asianmukaista neuvontaa mahdollisista jatkotoimista.

Potilaan tietopaketti:

- Pakkausseloste
- Potilaskortti
- **Potilaskortti:**
 - Varoitetaan potilasta olemaan ottamatta Xolremdi-valmistetta, jos potilas on raskaana. Xolremdi voi mahdollisesti vahingoittaa syntymätöntä lasta.
 - Ohjeistetaan naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, käyttämään hyvin tehokkaita ehkäisymenetelmiä (esim. kaksinkertaista estemenetelmää) Xolremdi-hoidon aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.
 - Ohjeistetaan miehiä käyttämään tehokasta ehkäisyä Xolremdi-hoidon aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen ollessaan yhdynnässä naispuolisen kumppanin kanssa, joka voi tulla raskaaksi.
 - Ohjeistetaan potilasta ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos raskautta epäillään.
 - Ohjeistetaan potilaita lukemaan pakkausselosteesta lisätietoja ja neuvoja.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): mavoriksaforin pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon tutkimiseksi WHIM-oireyhtymän (syyliä, hypogammaglobulinemiaa, infektiota ja myelokateksia) hoidossa kiertävien kypsien neutrofiilien ja lymfosyyttien määrän lisäämiseksi 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla myyntiluvan haltija suorittaa non-interventionaalisen tutkimuksen perustuen potilasrekisteriin, josta kerätään sekä turvallisuuden että tehon päätetapahtumat, ja toimittaa tutkimuksen tulokset.	Vuosittain (vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä)
Jotta voidaan varmistaa mavoriksaforin turvallisuuden ja tehon riittävä seuranta 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla WHIM-oireyhtymän (syyliä, hypogammaglobulinemia, infektiota ja myelokateksia) hoidossa kypsien neutrofiilien ja lymfosyyttien määrän lisäämiseksi verenkierrossa, myyntiluvan haltija toimittaa vuosittain päivitettyt tiedot mavoriksaforin turvallisuudesta ja tehosta.	Vuosittain (vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä)

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolremdi 100 mg kovat kapselit
mavoriksafori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 100 mg mavoriksaforia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä avattu pakkaus 45 vuorokauden kuluessa.
Avaamispäivä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/26/2017/001 60 kovaa kapselia
EU/1/26/2017/002 90 kovaa kapselia
EU/1/26/2017/003 120 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Xolremdi

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xolremdi 100 mg **kovat** kapselit
mavoriksafori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 100 mg mavoriksaforia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 **kovaa** kapselia
90 **kovaa** kapselia
120 **kovaa** kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä avattu pakkaus 45 vuorokauden kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/26/2017/001 60 kovaa kapselia
EU/1/26/2017/002 90 kovaa kapselia
EU/1/26/2017/003 120 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

POTILASKORTISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Xolremdi-valmisteen (mavoriksafori) potilaskortti

RASKAUS JA EHKÄISY

Tämä kortti sisältää tärkeää tietoa Xolremdi-valmisteesta.

- Älä ota Xolremdi-valmistetta, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä hyvin tehokasta ehkäisyä (esim. kaksinkertainen estemenetelmä), Xolremdi-valmisteen ottamisen aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos olet mies ja kumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä kondomia Xolremdi-valmisteen ottamisen aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos sinä epäilet tai kumppanisi epäilee raskautta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Lue myös pakkausseloste huolellisesti, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

Jos sinulla on kysyttävää Xolremdi-valmisteesta, käänny lääkärin puoleen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xolremdi 100 mg kovat kapselit mavoriksafori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Pakkauksen sisällä on potilaskortti, joka sinun tulee lukea huolellisesti.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xolremdi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xolremdi-valmistetta
3. Miten Xolremdi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xolremdi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xolremdi on ja mihin sitä käytetään

Xolremdi-valmisteen vaikuttava aine on mavoriksafori. Mavoriksafori kuuluu lääkeryhmään nimeltä muut immunostimulantit.

Xolremdi-valmistetta käytetään 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille WHIM-oireyhtymän (syyliä, hypogammaglobulinemiaa, infektoita ja myelokateksia) hoitoon. Hypogammaglobulinemia on tila, jossa vasta-aineiden pitoisuus on alhainen. Myelokateksia on tila, jossa elimistö ei pysty vapauttamaan kypsiä verisoluja luuytimestä.

WHIM-oireyhtymä on perinnöllinen sairaus. Se johtuu henkilön geneisissä tapahtuneista mutaatioista (muutoksista), jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään ja heikentävät elimistön kykyä torjua infektoita. Xolremdi-valmistetta käytetään potilaille, joilla on *CXCR4*-geenin muutoksen aiheuttama WHIM-oireyhtymä.

Xolremdi-valmisteen vaikuttava aine mavoriksafori edistää immuunisolujen liikkumista luuytimestä vereen. Veressä olevien immuunisolujen määrän kasvu vähentää WHIM-oireyhtymää sairastavien potilaiden infektioriskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xolremdi-valmistetta

Älä ota Xolremdi-valmistetta

- jos olet allerginen mavoriksaforille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana

- jos otat lääkkeitä, jotka hajoavat elimistössä CYP2D6-nimisen maksaentsyymin (proteiinin) vaikutuksesta, kuten
 - o yskänlääkkeet (esim. kodeiini, dekstrometorfaani)
 - o kipulääkkeet (esim. kodeiini, tramadoli).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Xolremdi-valmistetta, jos

- olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista
- sinulla on QTc-ajan pidentymisen riskitekijöitä (sydänrytmiin vaikuttava sydämen epänormaali sähköinen toiminta), kuten
 - o hypokalemia (alhainen veren kaliumpitoisuus)
 - o kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (kun sydän ei pumpkaa verta niin hyvin kuin sen pitäisi)
 - o pitkä QT -oireyhtymä (sydämen rytmihäiriö, joka aiheuttaa nopeita, kaoottisia sydämenlyönnejä), tai käytät lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa QTc-ajan pidentymistä tai lisätä Xolremdi-valmisteen pitoisuutta veressä (ks. ”Muut lääkkeet ja Xolremdi”).

Tämä voi lisätä sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavien vakavien haittavaikutusten, kuten kääntyvien kärkien takykardian (sydämen epänormaali sähköinen toiminta, johon liittyy hengenvaarallinen rytmihäiriö), vakavien rytmihäiriöiden (epänormaali tai epäsäännöllinen sydämensyke) ja äkkikuoleman riskiä. Tällöin lääkäri korjaa kaikki muutettavissa olevat QTc-ajan pidentymisen riskitekijät ja tarkistaa sydämen sähköisen toiminnan ennen Xolremdi-hoidon aloittamista ja sen aikana. Lääkäri voi päättää antaa sinulle pienemmän annoksen tai kehottaa sinua olemaan käyttämättä Xolremdi-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille. Sitä ei ole tutkittu näillä potilailla.

Älä anna tätä lääkettä 2–11-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ei ole tutkittu. Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille, koska se voi aiheuttaa kehityshäiriöitä.

Muut lääkevalmisteet ja Xolremdi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Joitakin lääkkeitä ja ravintolisiä **ei pidä ottaa yhdessä Xolremdi-valmisteen kanssa**, koska ne voivat heikentää Xolremdi-valmisteen tehoa vähentämällä Xolremdi-valmisteen määrää veressä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Xolremdi-valmisteen ottamista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ahdistuksen ja masennuksen hoitoon (**mäkikuisma**)
- syövän hoitoon (kuten **apalutamiini, entsalutamidi, mitotaani**)
- kohtausten ja muiden sairauksien hoitoon (kuten **karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali**)
- infektioiden hoitoon (**rifampisiini**, vain kun sitä käytetään ≥ 5 päivää).

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Xolremdi-valmisteen haittavaikutusten riskiä lisäämällä Xolremdi-valmisteen määrää veressä:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli**)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit (kuten **klaritromysiini, erytromysiini**)
- masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **nefatsodoni**)
- sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **amiodaroni, diltiatseemi, verapamiili**).

Xolremdi voi lisätä seuraavien lääkkeiden haittavaikutusten riskiä lisäämällä näiden lääkkeiden määrää veressä:

- allergioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **feksofenadiini**)
- veritautien hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **dabigatraani, eteksilaatti, edoksabaani**)
- virusinfektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **telapreviiri**)

- HIV-infektion ja aidsin hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **atatsanaviiri**)
- syövän hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **ribosiklibi, seritinibi, everolimuusi**)
- bakteri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **telitromysiini**)
- ahdistuneisuuden tai unihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **midatsolaami, alpratsolaami**)
- sydänsairauden hoitoon käytettävä lääke (**digoksiini**).

Xolremdi voi vähentää seuraavan lääkkeen tehoa vähentämällä sen määrää veressä:

- **metformiini**, diabeteslääke.

Seuraavat lääkkeet saattavat yhdessä Xolremdi-valmisteen kanssa otettuina lisätä sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavien vakavien haittavaikutusten riskiä:

- epäsäännöllisen sykkeen hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten **amiodaroni, disopyramidi, prokainamidi**)
- muut sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavat lääkkeet (kuten **klorokiini, halofantriini, klaritromysiini, siprofloksasiini, levofloksasiini, asitromysiini, haloperidoli, metadoni, moksifloksasiini, bepridili, pimotsidi ja suonensisäinen ondansetroni**).

Jos otat jotakin edellä mainituista lääkkeistä, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Xolremdi-valmisteen ottamista.

Xolremdi ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä sisältävien tuotteiden syömistä tai juomista, sillä greippi voi lisätä Xolremdi-valmisteen haittavaikutusten riskiä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä sen odotetaan olevan haitallinen sikiölle. Raskaustestin tulee olla negatiivinen ennen hoidon aloittamista.

Lääkkeen käytöstä raskauden aikana on vain vähän tai ei lainkaan tietoa. Tämän lääkkeen vaikutustavan perusteella se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.

Naisten ja miesten ehkäisy

Pakkauksen sisällä on potilaskortti, joka sinun tulee lukea huolellisesti.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä erittäin tehokasta raskauden ehkäisyä (esim. kaksinkertaista ehkäisymenetelmää, kuten kondomia ja ehkäisypessaaria) Xolremdi-hoidon aikana ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Lääkäri voi neuvoa sinua sopivista ehkäisymenetelmistä. Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille.

Jos olet mies, sinun on käytettävä kondomia, kun olet sukupuoliyhteydessä sellaisen naispuolisen kumppanin kanssa, joka voi tulla raskaaksi, kun otat Xolremdi-valmistetta ja kolmen viikon ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Sinun on kerrottava lääkärille, jos naispuolinen kumppanisi tulee raskaaksi.

Imetys

Xolremdi-valmisteen käyttöä imettävillä naisilla ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittykö Xolremdi äidinmaitoon. Vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Jos imetät tai aiot imettää, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista. Lääkäri keskustele kanssasi Xolremdi-hoidon mahdollisista riskeistä imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Xolremdi-valmisteen vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla ihmisiä koskevia tietoja. Eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella Xolremdi voi heikentää miesten hedelmällisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xolremdi voi vaikuttaa ajokykyysi ja kykyysi käyttää koneita. Jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, älä aja, äläkä käytä koneita, ennen kuin vointisi on palautunut.

Xolremdi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) kovaa kapselia kohti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Xolremdi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelut annos on:

- **Yli 50 kg** painaville potilaille: 400 mg (neljä 100 mg:n kapselia) suun kautta vähintään 30 minuuttia ennen aamupalaa tyhjän vatsaan yön yli kestäneen paaston jälkeen.
- **Enintään 50 kg** painaville potilaille: 300 mg (kolme 100 mg:n kapselia) suun kautta vähintään 30 minuuttia ennen aamupalaa tyhjän vatsaan yön yli kestäneen paaston jälkeen.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen, jos käytät muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia yhdessä Xolremdi-valmisteen kanssa.

Xolremdi-kapselit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa avata, rikkoa tai pureskella.

Käyttö lapsille ja nuorille

Xolremdi on tarkoitettu käytettäväksi 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Älä anna tätä lääkettä 2–11-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ei ole tunnettu. Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille, koska se voi aiheuttaa kehityshäiriöitä.

Jos otat enemmän Xolremdi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän Xolremdi-valmistetta kuin sinun pitäisi, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja kerro siitä välittömästi lääkärille.

Jos unohdat ottaa Xolremdi-valmistetta

Jos unohdat ottaa tämän lääkkeen aamulla, jätä päivän annos väliin ja ota seuraava annos seuraavana aamuna aikataulun mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xolremdi-valmisteen oton

Lääkäri päättää, kuinka kauan Xolremdi-hoitoa jatketaan ja milloin se lopetetaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä ennen kuin lääkäri niin neuvoo.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Erittäin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- Huonovointisuus (pahoinvointi)
- Vatsakipu
- Ruoansulatushäiriö (dyspepsia)
- Ripuli
- Oksentelu
- Päänsärky
- Ihottuma, mukaan lukien ihottuma, jossa on pieniä, tasaisia, värjäytyneitä läiskiä (makulaarinen ihottuma), kutiseva ihottuma ja ihottuma, jossa on pieniä, koholla olevia näppylöitä (papulaarinen ihottuma)

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- Heitehuimaus
- Pyörtyminen (synkopee)
- Nenäverenvuoto
- Kuiva iho
- Punaiset, hilseilevät läiskät iholla, joihin liittyy kutinaa ja epämukavuutta (psoriaasin kaltainen dermatiitti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xolremdi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pullon avaamisen jälkeen lääke on käytettävä 45 vuorokauden kuluessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xolremdi sisältää

- Vaikuttava aine on mavoriksafori. Jokainen kova kapseli sisältää 100 mg mavoriksaforia.

- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: kolloidinen vedetön piidioksidi (E551), kroskarmelloosinatrium (E468), kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E3431(ii)), mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), natriumlauryylisulfaatti ja natriumstearyylifumaraatti. Ks. kohta 2 ”Xolremdi sisältää natriumia”.
Kapselin kuori: indigotiini (E132), liivate (E441) ja titaanidioksidi (E171).
Painomuste: väkevä ammoniakkiuos (E527), musta rautaoksidi (E172), isopropyylialkoholi, n-butyylialkoholi, propyleeniglykoli (E1520) ja sellakkalakka etanolissa (E904).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Xolremdi 100 mg on läpinäkymätön, valkoinen kova kapseli (kapseli), jossa on vaaleansininen kansiosa. Kapselin valkoiseen runko-osaan on painettu mustalla musteella ”100 mg”, ja kapselin vaaleansiniseen kansiosaan on painettu mustalla musteella ”MX4”.

Xolremdi on pakattu suuritiheyksisestä polyeteenista valmistettuun valkoiseen pyöreään pulloon, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki, kosteudenpoistaja ja etiketti. Pullo sisältää 60, 90 tai 120 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISTÄ
POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).