

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Xolremdi 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg mavoriksafora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Neprozirne tvrde želatinske kapsule veličine 1 (duljine oko 19,4 mm) s bijelim tijelom i svijetloplavom kapicom. Bijelo tijelo kapsule ima otisnutu oznaku „100 mg” crnom tintom, dok svijetloplava kapica kapsule ima otisnutu oznaku „MX4” crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xolremdi je indiciran u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih za liječenje WHIM sindroma (bradavice, hipogamaglobulinemija, infekcije i mijelokateksija, engl. *warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis*) kako bi se povećao broj cirkulirajućih zrelih neutrofila i limfocita.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smiju započeti isključivo liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju ili zbrinjavanju imunodeficijencija.

Doziranje

Preporučena doza lijeka je:

- težina veća od 50 kg: 400 mg (četiri kapsule od 100 mg) peroralno jednom dnevno na prazan želudac nakon noćnog posta, a najmanje 30 minuta prije jela.
- težina manja ili jednaka 50 kg: 300 mg (tri kapsule od 100 mg) peroralno jednom dnevno na prazan želudac nakon noćnog posta, a najmanje 30 minuta prije jela.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Prilagodbe doze

Istodobna primjena lijeka Xolremdi s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4

Kada se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorom CYP3A4, dnevnu dozu treba smanjiti na 200 mg.

Kada se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorom CYP3A4, potrebno je češće pratiti nuspojave lijeka Xolremdi koje mogu biti povezane s povećanjem izloženosti mavoriksaforu (vidjeti dio 4.5), a dnevnu dozu lijeka Xolremdi treba smanjivati u koracima od 100 mg, prema kliničkoj potrebi, ali ne na dozu manju od 200 mg.

Istodobna primjena lijeka Xolremdi s inhibitorima P-gp-a

Kada se primjenjuje istodobno s inhibitorom P-gp-a, potrebno je češće pratiti nuspojave lijeka Xolremdi koje mogu biti povezane s povećanjem izloženosti mavoriksaforu (vidjeti dio 4.5), a dnevnu dozu lijeka Xolremdi treba smanjivati u koracima od 100 mg, prema kliničkoj potrebi, ali ne na dozu manju od 200 mg.

Posebne populacije

Rizik od produljenja QTc intervala

U bolesnika s čimbenicima rizika za produljenje QTc intervala i/ili kada se primjenjuje istodobno s lijekom s poznatim potencijalom produljenja QTc intervala, potrebna je procjena i praćenje QTc intervala (vidjeti dio 4.4). Ako je potrebno smanjenje doze, dnevnu dozu treba postupno smanjivati u koracima od 100 mg, ali ne na dozu manju od 200 mg. Možda će biti potrebno trajno prekinuti primjenu lijeka Xolremdi (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Podaci o bolesnicima u dobi od 65 i više godina su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xolremdi nisu ustanovljene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 15 do manje od 30 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega (klirens kreatinina manji od 15 ml/min). Ne preporučuje se primjena lijeka Xolremdi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min, uključujući bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xolremdi nisu ustanovljene u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≥ 7). Xolremdi se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xolremdi u djece u dobi od 2 do 11 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Xolremdi se ne smije primjenjivati u djece u dobi < 2 godine jer izloženost mavoriksaforu može uzrokovati razvojne poremećaje (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Xolremdi se uzima peroralno.

Kapsula se uzima na prazan želudac nakon noćnog posta, a najmanje 30 minuta prije jela (vidjeti dio 5.2).

Kapsule treba progutati cijele i ne smiju se otvarati, lomiti ili žvakati kako bi se osigurala djelotvornost i stabilnost lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena s lijekovima čiji klirens uvelike ovisi o CYP2D6 (npr. dekstrometorfan, kodein, tramadol) (vidjeti dio 4.5).

Tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reproduktivna toksičnost

Zbog svoga mehanizma djelovanja, mavoriksafor može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica (vidjeti dijelove 4.3, 4.6 i 5.3).

Prije početka primjene lijeka Xolremdi potrebno je provjeriti status trudnoće bolesnica reproduktivne dobi koje sudjeluju u aktivnostima reproduktivnog potencijala. Bolesnice reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću korištenjem učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcije s dvostrukom barijerom) tijekom liječenja lijekom Xolremdi i tri tjedna nakon posljednje doze (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Muški bolesnici s partnericama reproduktivne dobi trebaju koristiti kondome tijekom spolnog odnosa tijekom uzimanja lijeka Xolremdi i najmanje tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Ako dođe do izlaganja mavoriksaforu tijekom trudnoće, bolesnica se mora odmah obratiti svom liječniku i prekinuti liječenje mavoriksaforom.

Kako bi se zdravstvenim radnicima i bolesnicima pomoglo u smanjenju potencijalnog rizika od embriofetalne toksičnosti, zdravstvenim radnicima koji imaju iskustva u liječenju WHIM sindroma bit će podijeljen vodič za zdravstvene radnike, a u pakiranju lijeka bit će priložena kartica za bolesnika.

Produljenje QTc intervala

Mavoriksafor uzrokuje produljenje QTc intervala ovisno o koncentraciji (vidjeti dio 5.1). Istodobna primjena lijeka Xolremdi s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval može dovesti do većeg produljenja QTc intervala i nuspojava povezanih s produljenjem QTc intervala, uključujući *Torsade de Pointes*, druge ozbiljne aritmije i iznenadnu smrt.

Sve promjenjive čimbenike rizika za produljenje QTc intervala treba korigirati, a QTc interval treba procijeniti na početku i pratiti tijekom liječenja kako je klinički indicirano u bolesnika s čimbenicima rizika za produljenje QTc intervala (npr. kongestivno zatajenje srca, sindrom dugog QT intervala, hipokalemija) ili koji istodobno primaju lijekove koji povećavaju izloženost mavoriksaforu i/ili djelatne tvari s poznatim potencijalom produljenja QTc intervala. Možda će biti potrebno smanjenje doze (vidjeti dio 4.2) ili trajni prekid primjene lijeka Xolremdi.

Bolesnici bez potvrđenih varijanti gena *CXCR4*

Djelotvornost i sigurnost lijeka Xolremdi nisu ustanovljene u bolesnika s WHIM sindromom koji ne nose patogene varijante *CXCR4*.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama lijeka Xolremdi s potencijalnim istodobno primijenjenim lijekovima sažete su u Tablici 1, Tablici 2 i Tablici 3.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Tablica 1: Učinak lijeka Xolremdi na druge lijekove (primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na)

Lijek po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 %-tni interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Xolremdi
Supstrati CYP2D6		
npr. dekstrometorfan, kodein, tramadol	<i>Dekstrometorfan</i> ^b ↑ C _{max} za 6,5 puta (od 5,1 do 8,3) ↑ AUC za 9 puta (od 6,5 do 12,3).	Mavoriksafor je inhibitor CYP2D6. Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Xolremdi s lijekovima čiji klirens uvelike ovisi o CYP2D6 (vidjeti dio 4.3). Nakon prekida liječenja mavoriksaforom, inhibicijski učinak na CYP2D6 može potrajati; prije početka liječenja lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP2D6, potrebno je razmotriti razdoblje ispiranja od približno 30 dana (što odgovara 9 poluvijekova).
Supstrati CYP3A4		
npr. midazolam, alprazolam, everolimus, telitromicin, telaprevir, ceritinib, ribociklib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} za 1,1 puta (od 1,0 do 1,3) ↑ AUC za 1,7 puta (od 1,4 do 2,1).	Mavoriksafor je inhibitor CYP3A4. Kada se primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4, gdje minimalne promjene koncentracije supstrata mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava, nuspojave povezane sa supstratima CYP3A4 treba pratiti češće.
Supstrati P-gp-a		
digoksin	<i>Digoksin</i> ^c ↑ C _{max} za 1,5 puta (od 1,3 do 1,8) ↑ AUC za 1,6 puta (od 1,4 do 1,9)	Kada se Xolremdi primjenjuje istodobno s digoksinom, potrebno je izmjeriti koncentracije digoksina u serumu prije početka istodobne primjene lijeka Xolremdi te nastaviti pratiti koncentracije digoksina u serumu kako je preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za digoksin.
<u>Drugi supstrati P-gp-a</u> npr. dabigatraneteksilat, edoksaban, feksofenadin	Interakcija nije ispitana.	Kada se primjenjuje istodobno s drugim supstratima P-gp-a, gdje minimalne promjene koncentracije supstrata mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava, nuspojave povezane sa supstratima P-gp-a treba pratiti češće.

Supstrati OCT2/MATE1		
metformin	<i>Metformin</i> ^d ↓ C _{max} za 35 % (od 17 do 49 %) ↓ AUC za 35 % (od 20 do 47 %)	Pratiti kontrolu glikemije i po potrebi prilagoditi dozu metformina. Mavoriksafor može smanjiti srednju vrijednost C _{max} i AUC metformina, što može smanjiti učinkovitost metformina. Mehanizam ove interakcije nije poznat.

^a Ispitivanja svih interakcija provedena na zdravim ispitanicima.

^b Istodobna primjena s lijekom Xolremdi od 400 mg.

^c Istodobna primjena jednokratne peroralne doze koktela transportera koji sadrži 0,25 mg digoksina s lijekom Xolremdi doziranom do stanja dinamičke ravnoteže (400 mg/dan).

^d Istodobna primjena jednokratne peroralne doze koktela transportera koji sadrži 10 mg metformina s lijekom Xolremdi doziranom do stanja dinamičke ravnoteže (400 mg/dan).

Tablica 2: Učinak drugih lijekova na lijek Xolremdi (primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na)

Lijek po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 %-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max}, C_{min}^a	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Xolremdi
Induktori CYP3A4		
npr. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampicin, fenobarbital, gospina trava	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↓ C _{max} za mavoriksafor ↓ AUC za mavoriksafor	Mavoriksafor je supstrat CYP3A4. Očekuje se da će istodobna primjena s jakim induktorom CYP3A4 smanjiti koncentraciju mavoriksafora, što može smanjiti terapijski učinak lijeka Xolremdi. Ne preporučuje se istodobna primjena.
Jaki ili umjereni inhibitori CYP3A4		
npr. itrakonazol, amiodaron, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klaritromicin, eritromicin, nefazodon.	<i>Itrakonazol</i> ^b ↑ Izloženost mavoriksaforu za približno 2 puta <i>Očekivano:</i> ↑ C _{max} za mavoriksafor ↑ AUC za mavoriksafor	Mavoriksafor je supstrat CYP3A4. Očekuje se da će istodobna primjena s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 povećati izloženost mavoriksaforu i može povećati rizik od nuspojave. Kada se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorom CYP3A4, dnevnu dozu treba smanjiti na 200 mg (vidjeti dio 4.2). Kada se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorom CYP3A4, potrebno je češće pratiti nuspojave, a dnevnu dozu treba smanjivati u koracima od 100 mg, <i>prema kliničkoj potrebi</i> , ali ne na dozu manju od 200 mg (vidjeti dio 4.2).
Inhibitori P-gp-a		
itakonazol (200 mg), verapamil	<i>Itrakonazol</i> ^b ↑ Izloženost mavoriksaforu za približno 2 puta <i>Očekivano:</i> ↑ C _{max} za mavoriksafor ↑ AUC za mavoriksafor	Mavoriksafor je supstrat P-gp-a. Kada se Xolremdi primjenjuje istodobno s inhibitorima P-gp-a, potrebno je češće pratiti nuspojave lijeka Xolremdi koje mogu biti povezane s povećanjem izloženosti mavoriksaforu, a dnevnu dozu treba smanjivati u koracima od 100 mg, <i>prema kliničkoj potrebi</i> , ali ne na dozu manju od 200 mg (vidjeti dio 4.2).

^a Ispitivanja svih interakcija provedena na zdravim ispitanicima.

^b Istodobna primjena lijeka Xolremdi 200 mg s 200 mg itrakonazola.

Tablica 3: Interakcija antiaritmika i drugih lijekova koji mogu produljiti QT interval

Lijek po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. Srednji omjer (90 %-tni interval pouzdanosti) za AUC, C_{max}, C_{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Xolremdi
<p>Antiaritmici (uključujući, ali ne ograničavajući se na, amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol)</p> <p>Drugi lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval (uključujući, ali ne ograničavajući se na, klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimoziid i intravenski ondansetron)</p>	<p>Interakcija nije ispitana.</p> <p>Očekuje se produljenje QTc intervala</p>	<p>Xolremdi uzrokuje produljenje QTc intervala ovisno o koncentraciji. Istodobna primjena lijeka Xolremdi s drugim lijekovima koji su povezani s produljenjem QTc intervala može dovesti do produljenja QTc intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).</p> <p>Kada se primjenjuje istodobno s lijekom s poznatim potencijalom produljenja QTc intervala, potrebna je procjena i praćenje QTc intervala (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Ako je potrebno smanjenje doze, dnevnu dozu treba postupno smanjivati u koracima od 100 mg, ali ne na dozu manju od 200 mg. Možda će biti potrebno prekinuti primjenu lijeka Xolremdi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).</p>

Hrana

Bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju jesti ili piti proizvode s grejpom jer je grejp snažan inhibitor CYP3A4 i može povećati rizik od nuspojava lijeka Xolremdi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Prije početka primjene lijeka Xolremdi potrebno je provjeriti status trudnoće bolesnica reproduktivne dobi koje sudjeluju u aktivnostima reproduktivnog potencijala. Bolesnice reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću korištenjem učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcije s dvostrukom barijerom) za vrijeme liječenja lijekom Xolremdi i tri tjedna nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.4).

Muški bolesnici s partnericama reproduktivne dobi trebaju koristiti kondome tijekom spolnog odnosa tijekom uzimanja lijeka Xolremdi i najmanje tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni mavoriksafora u trudnica ograničeni.

Na temelju svoga mehanizma djelovanja, mavoriksafor može uzrokovati oštećenje fetusa ako se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.3).

Xolremdi je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Ako dođe do izlaganja mavoriksaforu tijekom trudnoće, bolesnica se mora odmah obratiti svom liječniku i prekinuti liječenje mavoriksaforom.

Dojenje

Mavoriksafor nije ispitivan u dojilja. Nije poznato izlučuju li se mavoriksafor/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi i životinja.

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje za vrijeme liječenja i još tri tjedna nakon posljednje doze ili prekinuti liječenje lijekom Xolremdi, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinak mavoriksafora na plodnost u ljudi nije poznat. Učinak mavoriksafora na mušku ili žensku plodnost nije ispitivan u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u kroničnom trajanju primijećene su promjene na testisima u jednom ispitivanju u kojem je liječenje započeto u mladim pasa u pretpubertetu. Značaj ovih nalaza za muške bolesnike nije poznat (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xolremdi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako imaju nuspojave u živčanom sustavu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti opisani u nastavku odražavaju izloženost u 38 bolesnika s WHIM sindromom liječenih mavoriksaforom, s rasponom trajanja liječenja od manje od 6 mjeseci (7 bolesnika) do 4 godine (7 bolesnika), s medijanom trajanja izloženosti od 2 godine. Najčešće zabilježene nuspojave bilo kojeg stupnja bile su gastrointestinalni učinci [mučnina (21,1 %), proljev (18,4 %), povraćanje (13,2 %), dispepsija (10,5 %), bol u abdomenu (10,5 %)], osip (13,2 %) i glavobolja (10,5 %).

Gastrointestinalni učinci mogu se pojaviti nakon početka liječenja lijekom Xolremdi; te se reakcije obično povlače unutar prva 3 mjeseca čak i ako se liječenje lijekom Xolremdi nastavi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima mavoriksafora navedene su u Tablici 4. To su bila dva klinička ispitivanja u kojima je 38 bolesnika s WHIM sindromom liječeno mavoriksaforom.

Nuspojave su navedene u Tablici 4 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema MedDRA-i. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
	Sinkopa	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Epistaksa	Često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Vrlo često
	Proljev	Vrlo često
	Dispepsija	Vrlo često
	Bol u abdomenu	Vrlo često
	Povraćanje	Vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip*	Vrlo često
	Suha koža	Često
	Psorijaziformni dermatitis	Često

*sljedeći skupni pojam sadržava sljedeće preporučene pojmove prema MedDRA-i:

Osip: makularni osip, pruritički osip, papularni osip

Pedijatrijska populacija

U ključnom ispitivanju faze 3 X4P-001-103, 7 od 14 bolesnika liječenih mavoriksaforom bilo je u dobi između 12 i < 18 godina. Nijedan bolesnik u ispitivanju faze 2 X4P-001-MKKA nije bio mlađi od 18 godina.

Sigurnosni profil u bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina bio je sličan onome opaženom u cjelokupnoj populaciji, uključujući odrasle i adolescentne bolesnike.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifičan antidot ili terapijska intervencija za poboljšanje eliminacije mavoriksafora. U slučaju predoziranja preporučuje se prekinuti liječenje i započeti simptomatsko potporno liječenje prema kliničkoj indikaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, ostali imunostimulansi, ATK oznaka: L03AX24

Mehanizam djelovanja

Mavoriksafor je antagonist CXC kemokinskog receptora 4 (CXCR4) koji blokira vezanje CXCR4 liganda, stromalnog faktora-1 α (engl. *stromal-derived factor-1 α* , SDF-1 α)/CXC kemokinskog liganda 12 (engl. *CXC Chemokine Ligand 12*, CXCL12). SDF-1/CXCR4 ima ulogu u transportu i usmjeravanju leukocita u koštano srž i iz nje. Funkcionalne mutacije u genu receptora CXCR4 koje se javljaju u bolesnika s WHIM sindromom dovode do povećane reaktivnosti na CXCL12 i zadržavanja leukocita u koštanoj srži. Mavoriksafor inhibira odgovor na CXCL12 i u varijantama divljeg tipa i u mutiranim varijantama CXCR4 povezanim s WHIM sindromom. Liječenje mavoriksaforom rezultira povećanom mobilizacijom neutrofila i limfocita te monocita iz koštane srži u perifernu cirkulaciju.

Farmakodinamički učinci

Apsolutni broj neutrofila (engl. *Absolute neutrophil count*, ANC) i apsolutni broj limfocita (engl. *Absolute lymphocyte count*, ALC) dostigli su vrhunac 4 sata nakon doziranja lijeka Xolremdi i vratili se prema početnoj vrijednosti unutar 24 sata nakon doziranja. Tijekom primjene doza mavoriksafora

od 50 mg (0,125 puta više od maksimalne preporučene doze) do 400 mg jedanput na dan, viša izloženost mavoriksaforu u stanju dinamičke ravnoteže povezana je s duljim srednjim vremenom (sati) iznad praga apsolutnog broja neutrofila (engl. *time above ANC threshold*, TAT_{ANC}) od 500 stanica/ μ l i duljim srednjim vremenom (sati) iznad praga apsolutnog broja limfocita (engl. *time above ALC threshold*, TAT_{ALC}) od 1000 stanica/ μ l tijekom 24-satnog razdoblja.

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju QT intervala, maksimalna srednja vrijednost produljenja QTc intervala bila je 15,6 ms (gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti = 19,8 ms) nakon primjene lijeka Xolremdi u dozi od 800 mg (dvostruko veća od maksimalne preporučene doze) u zdravih dobrovoljaca. Vidjeti dio 4.4.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Xolremdi je procijenjen u dva klinička ispitivanja. Ispitivanje X4P-001-103 (dalje u tekstu: 1. ispitivanje) bilo je ključno randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3 u odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 godina i starijih) s WHIM sindromom. Ispitivanje X4P-001-MKKA (dalje u tekstu: 2. ispitivanje) bilo je potpuno otvoreno ispitivanje faze 2 u odraslih bolesnika s WHIM sindromom.

Ispitivanje faze 3 (ključno)

Djelotvornost lijeka Xolremdi u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s WHIM sindromom procijenjena je u 52-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom razdoblju 1. ispitivanja. Svi uključeni bolesnici imali su genotipski potvrđenu varijantu CXCR4 u skladu s WHIM sindromom i potvrđeni $ANC \leq 400$ stanica/ μ l. Mavoriksafor 400 mg primjenjivao se peroralno jedanput na dan u odraslih i adolescenata tjelesne težine > 50 kg i 200 mg jedanput na dan u adolescenata tjelesne težine ≤ 50 kg. Bolesnicima je bilo dopušteno nastaviti (ali ne i započeti) terapiju imunoglobulinom u istoj dozi. Primjena drugih antagonista CXCR4 ili čimbenika stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) nije bila dopuštena.

Trideset jedan bolesnik randomiziran je u omjeru 1:1 za primanje placeba (n = 17) ili mavoriksafora (n = 14) jednom dnevno tijekom 52 tjedna. Početna demografska slika bolesnika i obilježja bolesti prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Početna demografska slika i početna obilježja u bolesnika s WHIM sindromom (1. ispitivanje)

Demografija i obilježja bolesti	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Demografija		
Dob (godine), srednja vrijednost (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Dobna skupina, n (%)	-	-
od 12 do < 18 godina	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 godina	7 (50,0)	9 (52,9)
Spol, n (%)	-	-
Muškarci	5 (35,7)	8 (47,1)
Žene	9 (64,3)	9 (52,9)
Rasa, n (%)	-	-
Bijelci	13 (93)	16 (94)
Azijati	0	1 (6)
Ostalo	1 (7)	0

Demografija i obilježja bolesti	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Obilježja bolesti		
Početa primjena Ig-a, n (%)	-	-
Da	6 (42,9)	8 (47,1)
Početa srednja vrijednost apsolutnog broja neutrofila (ANC) (stanice/ μ l), srednja vrijednost (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Početa srednja vrijednost apsolutnog broja limfocita (ALC) (stanice/ μ l), srednja vrijednost (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Pokrate: SD = standardna devijacija; Ig = imunoglobulin

Napomena: postoci se izračunavaju na temelju broja bolesnika unutar svakog obilježja kao nazivnika.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je poboljšanje ANC-a mjereno srednjim vremenom (satima) iznad praga ANC-a (TAT_{ANC}) od 500 stanica/ μ l, što je procijenjeno tijekom 24-satnog razdoblja 4 puta tijekom ispitivanja (svaka 3 mjeseca tijekom 12 mjeseci). Tijekom 52-tjednog razdoblja TAT_{ANC} je bio statistički značajno veći u bolesnika liječenih mavoriksafomom u usporedbi s placeboom. Vidjeti Tablicu 6 i Sliku 1.

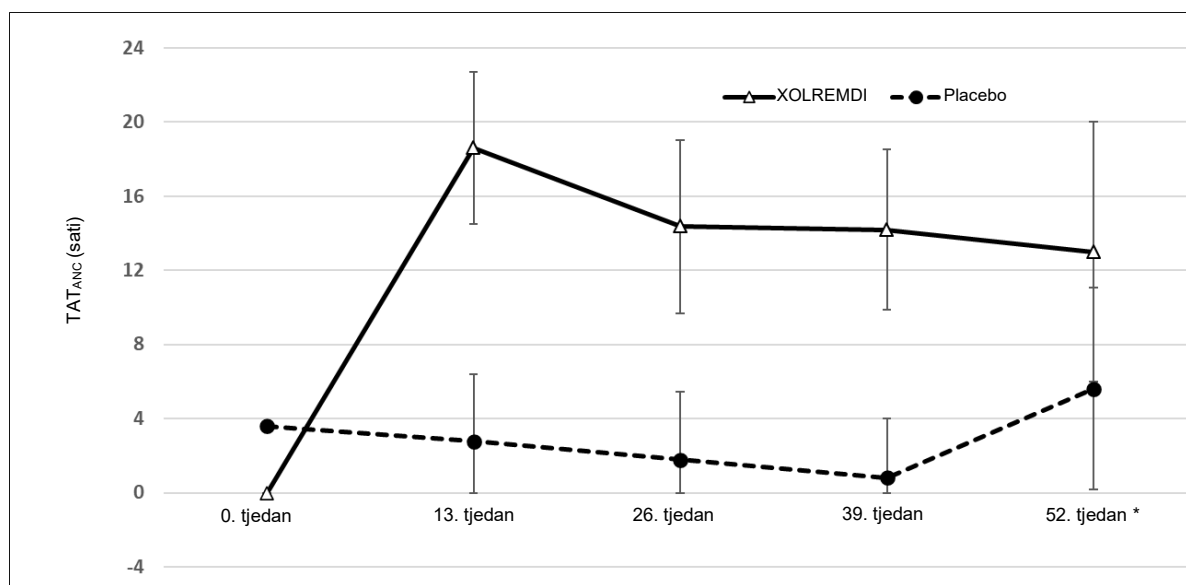
Tablica 6: Srednje vrijeme (sati) iznad praga ANC-a (TAT_{ANC}) u 1. ispitivanju

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ANC} (sati)				
Početa vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Ukupni rezultati MMRM-a	Srednja vrijednost LS-a (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	Srednja vrijednost LS-a za 95 % CI	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)	
	Razlika u odnosu na placebo:			
	LS srednja razlika (SE)	12,30 (2,5)	-	
	LS srednja razlika, 95 % CI	(7,2; 17,4)	-	
	P-vrijednost ¹	< 0,0001	-	

Pokrate: ANC = apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); LS = metoda najmanjih kvadrata (engl. *least squares*); MMRM = ponovljena mjerenja mješovitog modela (engl. *mixed-model repeated measures*); SD = standardno odstupanje (engl. *standard deviation*); SE = standardna pogreška (engl. *standard error*); TAT = vrijeme iznad praga (engl. *time above threshold*) od 500 stanica/ μ l.

[1] Rezultati se temelje na analizi MMRM-a gdje je vrijeme iznad praga ovisna varijabla; liječenje, posjet (13., 26., 39. i 52. tjedan), liječenje \times posjet, uporaba Ig-a (slojevi randomizacije) i početno vrijeme iznad praga su kovarijate; a bolesnik ponovljeni slučajni učinak.

Slika 1: TAT_{ANC} tijekom vremena (sati) (LS srednja vrijednost ± 95 % CI) prema terapijskoj skupini (1. ispitivanje)



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

Pokrate: ANC = apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); LS = najmanji kvadrati (engl. *least squares*); TAT = vrijeme iznad praga (engl. *time above threshold*) od 500 stanica/ μ l u 24 sata.

*U 52. tjednu, 3 od 17 bolesnika koji su primali placebo primili su mavoriksafor prije mjerenja TAT-a kada su ušli u otvoreno razdoblje ispitivanja; jedan bolesnik iz skupine koja je primala mavoriksafor nije uzimao mavoriksafor. Svi podaci uključeni su u ITT analizu.

Ključna sekundarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je poboljšanje ALC-a mjereno srednjim vremenom (satima) iznad praga ALC-a (TAT_{ALC}) od 1000 stanica/ μ l tijekom 24-satnog razdoblja. Tijekom 52-tjednog razdoblja TAT_{ALC} je bio statistički značajno veći u bolesnika liječenih mavoriksaforom u usporedbi s placebom. Vidjeti Tablicu 7.

Tablica 7: Srednje vrijeme (sati) iznad praga ALC-a (TAT_{ALC}) u 1. ispitivanju

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC} (sati)			
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Ukupni rezultati MMRM-a	LS srednja vrijednost (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	LS srednja vrijednost, 95 % CI	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)
	Razlika u odnosu na placebo:		
	LS srednja razlika (SE)	11,3 (1,80)	-
	LS srednja razlika, 95 % CI	(7,5; 15,0)	-
	P-vrijednost ¹	< 0,0001	-

Pokrate: ALC = apsolutni broj limfocita (engl. *absolute lymphocyte count*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); LS = metoda najmanjih kvadrata (engl. *least squares*); MMRM = ponovljena mjerenja mješovitog modela (engl. *mixed-model repeated measures*); SD = standardno odstupanje (engl. *standard deviation*); SE = standardna pogreška (engl. *standard error*); TAT = vrijeme iznad praga (engl. *time above threshold*) od 1000 stanica/ μ l.

¹ Rezultati se temelje na analizi MMRM-a gdje je vrijeme iznad praga ovisna varijabla; liječenje, posjet (13., 26., 39. i 52. tjedan), liječenje \times posjet, uporaba Ig-a (slojevi randomizacije) i početno vrijeme iznad praga su kovarijate; a bolesnik ponovljeni slučajni učinak.

Djelotvornost mavoriksafora dodatno je procijenjena na ukupnom rezultatu infekcije i ukupnom rezultatu promjene bradavica. Tijekom 52-tjednog razdoblja ukupni rezultat infekcije ponderiran težinom infekcije bio je brojčano niži u bolesnika liječenih mavoriksaforom [srednja vrijednost

dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) 7,41 (2,805)] u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo [srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) 12,27 (2,443)] sa srednjom razlikom od -4,85 [95 % CI (-12,57; 2,86)]. Slično tome, anualizirana stopa infekcije bila je brojčano niža u bolesnika liječenih mavoriksaforom [srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) 1,7 (0,5)] u usporedbi s bolesnicima liječenim placebo [srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) 4,2 (0,7)] s omjerom stope od 0,417 [95 % CI (0,220; 0,789)]. Tijekom 52-tjednog razdoblja nije bilo razlike u ukupnom rezultatu promjene bradavica između skupine bolesnika liječenih mavoriksaforom i skupine bolesnika koji su primali placebo.

Ispitivanje faze 2 (potporno)

U otvorenoj fazi 2 (2. ispitivanje) u 8 odraslih bolesnika s WHIM sindromom procijenjena je farmakodinamika mavoriksafora u rasponu doza od 50 do 400 mg primijenjenih peroralno jednom dnevno. Doze od 300 do 400 mg postigle su održano povećanje ANC-a ≥ 600 stanica/ μ l i ALC-a ≥ 1000 stanica/ μ l.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xolremdi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje WHIM sindroma (bradavice, hipogamaglobulinemija, infekcije i mijelokateksija) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ostale informacije

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri mavoriksafora prikazani su kao geometrijska sredina (CV %) u odraslih osoba s WHIM sindromom, osim ako nije drugačije navedeno. Za mavoriksafor u stanju dinamičke ravnoteže C_{\max} iznosi 3304 (58,6 %) ng/ml, a AUC od 0 do 24 sata (AUC_{0-24h}) iznosi 13 970 (58,4 %) ng \times h/ml nakon 400 mg jednom dnevno.

Apsorpcija

Medijan (raspon) vremena do C_{\max} (t_{\max}) za mavoriksafor iznosi 2,8 sati (od 1,9 do 4 sata) pri najvišoj odobrenoj preporučenoj dozi.

Učinak hrane

Obrok s visokim udjelom masti: Vrijednost C_{\max} za mavoriksafor smanjila se za 66 %, a AUC za 55 % nakon primjene jednokratne doze lijeka Xolremdi od 400 mg uz obrok s visokim udjelom masti (1000 kalorija, 50 % masti) u zdravih ispitanika.

Obrok s niskim udjelom masti: Vrijednost C_{\max} mavoriksafora smanjila se za 55 %, a AUC za 51 % nakon primjene jednokratne doze lijeka Xolremdi od 400 mg uz obrok s niskim udjelom masti (500 kalorija, 25 % masti) u zdravih ispitanika. Osim toga, zabilježena je 14 % viša vrijednost C_{\max} mavoriksafora i 18 % niži AUC nakon primjene jednokratne doze lijeka Xolremdi od 400 mg uz obrok s niskim udjelom masti u zdravih ispitanika nakon noćnog posta u usporedbi s produljenim postom od dodatna 4 sata nakon primjene doze lijeka Xolremdi (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Volumen distribucije mavoriksafora iznosi 120 l/kg. Mavoriksafor se > 93 % veže za proteine ljudske plazme *in vitro*.

Biotransformacija

CYP3A4 i, u manjoj mjeri, CYP2D6 prvenstveno su odgovorni za metabolizam mavoriksafora.

Eliminacija

Terminalni poluvijek mavoriksafora bio je 82 sata s prividnim klirensom od 62 l/h nakon primjene jednokratne doze lijeka Xolremdi od 400 mg u zdravih ispitanika. Mavoriksafor pokazuje barem djelomičan nelinearni prividni klirens; međutim, to nije klinički značajno pri odobrenoj preporučenoj dozi.

Nakon jedne peroralne doze radioaktivno označenog mavoriksafora, u zdravih ispitanika pronađeno je 74,2 % primijenjene doze, od čega je 61,0 % primijenjene radioaktivnosti pronađeno u stolici, a 13,2 % (3 % nepromijenjeno) u mokraći tijekom razdoblja prikupljanja od 240 sati.

Linearnost/nelinearnost

Mavoriksafor pokazuje nelinearnu farmakokinetiku s porastom C_{max} i AUC_{0-24h} većim od proporcionalnog dozi u rasponu doza od 50 mg (0,125 puta preporučena doza) do 400 mg. Stanje dinamičke ravnoteže mavoriksafora postiže se nakon približno 9 do 12 dana u zdravih ispitanika pri najvišoj odobrenoj preporučenoj dozi.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U 2. ispitivanju, srednje vrijednosti ANC-a za doze od 50 do 200 mg općenito su ostale ispod praga kliničke koristi od 500 stanica/ μ l tijekom 24-satnog intervala doziranja. Za doze od 300 mg i 400 mg, srednje razine ANC-a porasle su iznad praga za približno 1 sat nakon doze i ostale iznad ili na pragu tijekom cijelog intervala doziranja. Za postizanje vrijednosti $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l i $AUC_{ALC} \geq 1000/\mu$ l bila je potrebna doza mavoriksafora od 300/400 mg jednom dnevno.

Ispitivanja interakcija lijeka

Za informacije o interakcijama lijeka s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Ostali lijekovi: Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici kofeina (supstrat CYP1A2), losartana (supstrat CYP2C9), omeprazola (supstrat CYP2C19), furosemda (supstrat OAT1 i OAT3) i oralnih kontraceptiva nakon istodobne primjene s mavoriksaforom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Mavoriksafor se metabolizira u jetri. Učinak umjerenog do teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku mavoriksafora nije ispitan (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežni klirens manji je put izlučivanja mavoriksafora.

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici mavoriksafora kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do manje od 90 ml/min). Farmakokinetika mavoriksafora nije ispitana u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima lijeka Xolremdi u bolesnika s WHIM sindromom, 2 (5 %) bolesnika bila su u dobi od 65 i više godina, a niti jedan bolesnik nije bio u dobi od 75 i više godina. Klinička ispitivanja nisu uključivala dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina da bi se utvrdilo reagiraju li različito od mlađih bolesnika.

Rasna/etnička pripadnost

Učinak rasne/etničke pripadnosti na sistemsku izloženost mavoriksaforu nije poznat.

Spol

Učinak spola na sistemsku izloženost mavoriksaforu nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće: toksičnost za testise, hepatotoksičnost, degeneracija i atrofija mrežnice.

Genotoksičnost

Mavoriksafor nije bio genotoksičan u *in vitro* bakterijskom testu reverzne mutacije (Amesov test), u *in vitro* testu kromosomskih aberacija kulture ljudskih limfocita ni u *in vivo* testu mikronukleusa koštane srži štakora.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja mavoriksafora na reprodukciju životinja kako bi se procijenili učinci na reprodukciju i embriofetalni razvoj. Signalizacija CXCR4/SDF-1 igra važnu ulogu u razvoju posteljice i embriofetalnom razvoju sisavaca. U miševa, CXCR4^{-/-} „knockout” je smrtonosan za embrije i uzrokuje višestruke razvojne toksičnosti, osobito u hematopoetskom, kardiovaskularnom i živčanom sustavu. Razine CXCR4/SDF-1 također imaju ključnu ulogu u poticanju proliferacije i diferencijacije trofoblasta potrebnih za odgovarajući rast i funkciju posteljice u ljudi. Zbog svoga mehanizma djelovanja, Xolremdi može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica.

Učinak mavoriksafora na mušku ili žensku plodnost nije ispitivan u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti.

U 39-tjednom ispitivanju s početkom liječenja u mladih pasa prepubertetskog uzrasta, opažene su promjene testisa u degeneraciji/atrofiji sjemenskih tubula, uključujući depleciju spermatogonijalnih matičnih stanica, pri razinama izloženosti jednakima izloženosti ljudi pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude; slične promjene nisu opažene u 13-tjednom ispitivanju pasa u spolno zrelih mužjaka i u 26-tjednom ispitivanju pasa u mladih pasa koje je obuhvatilo razdoblje puberteta. Mehanizam kojim mavoriksafor može imati taj učinak nije poznat, ali ne može se isključiti povezanost s farmakološkim djelovanjem mavoriksafora. Nema podataka o oporavku od ovog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Umrežena karmelozanatrij (E468)

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E3431(ii))

Celuloza, mikrokristalična (E460(i))

Natrijev laurilsulfat

Natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

Indigotin (E132)
Želatina (E441)
Titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

Otopina amonijaka, koncentrirana (E527)
Crni željezov oksid (E172)
Izopropilni alkohol
n-butilni alkohol
Propilenglikol (E1520)
Glazura od šelaka u etanolu (E904)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon prvog otvaranja bočice: 45 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Okrugla bijela bočica od polietilena visoke gustoće s navojnim zatvaračem sigurnim za djecu od 38 mm s naljepnicom. Svaka bočica sadrži jedno sredstvo za sušenje smješteno između rajonske zavojnice i zatvarača.

Veličine pakiranja od 60, 90 ili 120 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Beč
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2017/001

EU/1/26/2017/002

EU/1/26/2017/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Xolremdi u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja se mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom o sadržaju i formatu edukacijskog programa, uključujući medije za komunikaciju, načine distribucije i sve druge aspekte programa

Edukacijski program namijenjen je smanjenju potencijalnog rizika od embrio-fetalne toksičnosti povezane s lijekom Xolremdi.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Xolremdi nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Xolremdi dobiju sljedeći edukacijski paket ili mu imaju pristup:

- Edukacijski materijali za liječnike

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Xolremdi nalazi na tržištu, svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati Xolremdi dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Kartica za bolesnika

Edukacijski materijali za liječnike:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike
- **Vodič za zdravstvene radnike**
 - Xolremdi može uzrokovati oštećenje embrija i fetusa kada se primjenjuje u trudnica.
 - Xolremdi je kontraindiciran u trudnica.
 - Prije početka primjene lijeka Xolremdi potrebno je provjeriti status trudnoće bolesnica u reproduktivnoj dobi koje sudjeluju u aktivnostima reproduktivnog potencijala.
 - Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju izbjegavati trudnoću upotrebom učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcije s dvostrukom barijerom) tijekom liječenja lijekom Xolremdi i tri tjedna nakon posljednje doze.
 - Muški bolesnici sa ženskim partnericama u reproduktivnoj dobi moraju koristiti kondome tijekom spolnog odnosa tijekom primjene lijeka Xolremdi i tijekom najmanje tri tjedna nakon prekida liječenja.
 - Liječenje lijekom Xolremdi treba prekinuti ako bolesnica planira zatrudnjeti ili je zatrudnjela.
 - Kartica za bolesnika uključena je u pakiranje lijeka, a zdravstveni radnik treba obavijestiti svaku bolesnicu u reproduktivnoj dobi, te svakog muškog bolesnika s partnericom u reproduktivnoj dobi, prije početka liječenja, o svrsi i važnosti kartice.
 - Potrebno je poduzeti odgovarajuće radnje ako se otkrije trudnoća, a bolesnica mora dobiti odgovarajuće savjetovanje o mogućim mjerama od stručnjaka.

Paket s informacijama za bolesnika:

- Uputa o lijeku
- Kartica za bolesnika
- **Kartica za bolesnika:**
 - Upozorenje da se Xolremdi ne primjenjuje u slučaju trudnoće. Xolremdi predstavlja potencijalni rizik za Vaše nerođeno dijete.
 - Upute da se koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcije s dvostrukom barijerom) za žene u reproduktivnoj dobi tijekom liječenja lijekom Xolremdi i tijekom tri tjedna nakon posljednje doze.
 - Upute za muške bolesnike da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom spolnog odnosa s partnericom u reproduktivnoj dobi tijekom liječenja lijekom Xolremdi i tijekom tri tjedna nakon posljednje doze.
 - Upute da se u slučaju sumnje na trudnoću odmah kontaktira odgovarajući zdravstveni radnik.
 - Upute da se pročitaju upute o lijeku za daljnje informacije i smjernice.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Radi ispitivanja dugoročne sigurnosti i djelotvornosti mavoriksafora u liječenju WHIM sindroma (bradavice, hipogamaglobulinemija, infekcije i mijelokateksija), s ciljem povećanja broja cirkulirajućih zrelih neutrofila i limfocita u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) dužan je provesti neintervencijsko ispitivanje temeljeno na registru bolesnika te dostaviti njegove rezultate, pri čemu se prikupljaju podaci o mjerama ishoda sigurnosti i djelotvornosti.</p>	<p>Godišnje (u okviru godišnje ponovne procjene)</p>
<p>Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti mavoriksafora u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s WHIM sindromom (bradavice, hipogamaglobulinemija, infekcije i mijelokateksija) radi povećanja broja cirkulirajućih zrelih neutrofila i limfocita, nositelj odobrenja svake će godine dostavljati ažurirane podatke o svim novim informacijama koje se odnose na sigurnost i djelotvornost mavoriksafora.</p>	<p>Godišnje (u okviru godišnje ponovne procjene)</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xolremdi 100 mg tvrde kapsule
mavoriksafor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg mavoriksafora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 45 dana.
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Beč, Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2017/001 60 tvrdih kapsula
EU/1/26/2017/002 90 tvrdih kapsula
EU/1/26/2017/003 120 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Xolremdi

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Xolremdi 100 mg tvrde kapsule
mavoriksafor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg mavoriksafora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 45 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2017/001 60 tvrdih kapsula

EU/1/26/2017/002 90 tvrdih kapsula

EU/1/26/2017/003 120 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA KARTICI ZA BOLESNIKA

Kartica za bolesnika za Xolremdi (mavoriksafor)

TRUDNOĆA I KONTRACENCIJA

Na ovoj kartici nalaze se važne informacije o lijeku Xolremdi.

- Nemojte uzimati Xolremdi ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni jer bi lijek mogao naštetiti Vašem nerođenom djetetu.
- Ako možete ostati trudni, morate upotrebljavati visoko učinkovitu kontracepciju (npr. kontracepciju s dvostrukom barijerom) tijekom primjene lijeka Xolremdi i tijekom tri tjedna nakon Vaše posljednje doze.
- Ako ste muški bolesnik i Vaša partnerica može ostati trudna, morate koristiti kondom tijekom primjene lijeka Xolremdi i tijekom tri tjedna nakon Vaše posljednje doze.
- Ako Vi ili Vaša partnerica mislite da je možda nastupila trudnoća, odmah se obratite svom liječniku.

Također pažljivo pročitajte i uputu o lijeku jer sadrži važne informacije.

U slučaju pitanja o lijeku Xolremdi, obratite se svom liječniku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xolremdi 100 mg tvrde kapsule mavoriksafor

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- U pakiranju ćete pronaći karticu za bolesnika koju trebate pažljivo pročitati.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xolremdi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xolremdi
3. Kako uzimati Xolremdi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xolremdi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xolremdi i za što se koristi

Xolremdi sadrži djelatnu tvar mavoriksafor. Mavoriksafor pripada skupini lijekova poznatih kao drugi imunostimulansi.

Xolremdi se koristi za liječenje WHIM sindroma (bradavice, hipogamaglobulinemija, infekcije i mijelokateksija, engl. *warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis*) u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih.

Hipogamaglobulinemija je stanje u kojem je razina protutijela niska. Mijelokateksija je stanje u kojem tijelo ne uspijeva osloboditi zrele krvne stanice iz koštane srži.

WHIM sindrom nasljedni je poremećaj uzrokovan mutacijama (promjenama) u genima osobe koje utječu na imunostimulacijski sustav, što tijelu otežava borbu protiv infekcija. Xolremdi se primjenjuje u bolesnika s WHIM sindromom uzrokovanim promjenom u genu *CXCR4*.

Djelatna tvar lijeka Xolremdi, mavoriksafor, djeluje tako što pospješuje kretanje imunostimulacijskih stanica iz koštane srži u krv. Povećani broj imunostimulacijskih stanica u krvi smanjuje rizik od infekcije u bolesnika s WHIM sindromom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xolremdi

Nemojte uzimati Xolremdi

- ako ste alergični na mavoriksafor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni

- ako uzimate bilo koje lijekove koji se razgrađuju u tijelu putem jetrenog enzima (proteina) poznatog kao CYP2D6, kao što su lijekovi za:
 - o ublažavanje kašlja (poput kodeina, dekstrometorfana)
 - o smanjenje boli (poput kodeina, tramadola).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Xolremdi

- ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete
- ako imate čimbenike rizika za produljenje QTc intervala (abnormalna električna aktivnost srca koja utječe na njegov ritam) kao što su:
 - o hipokalemija (niska razina kalija u krvi)
 - o kongestivno zatajenje srca (kada srce ne pumpa krv kako bi trebalo)
 - o sindrom dugog QT intervala (srčani ritam koji uzrokuje brze, kaotične otkucaje srca) ili uzimate lijekove koji mogu uzrokovati produljenje QTc intervala ili koji povećavaju razine lijeka Xolremdi u krvi (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Xolremdi”).

Time se može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava koje utječu na električnu aktivnost srca kao što su *Torsade de Pointes* (abnormalna električna aktivnost u srcu s po život opasnim poremećajem ritma), ozbiljne aritmije (abnormalni ili nepravilni otkucaji srca) i iznenadna smrt. U tom će slučaju Vaš liječnik ispraviti sve promjenjive čimbenike rizika za produljenje QTc intervala i provjeriti električnu aktivnost Vašeg srca prije i tijekom liječenja lijekom Xolremdi te Vam može odlučiti dati nižu dozu ili savjetovati da ne uzimate Xolremdi.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina. Nije ispitivan kod tih bolesnika.

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi između 2 i 11 godina, jer nije poznato je li siguran. Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer može uzrokovati razvojne mane.

Drugi lijekovi i Xolremdi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi i dodaci prehrani ne **smiju se uzimati zajedno s lijekom Xolremdi** jer mogu smanjiti njegovu učinkovitost smanjenjem količine lijeka u krvi. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Xolremdi ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova za:

- liječenje tjeskobe i depresije (**gospina trava**)
- liječenje raka (kao što su **apalutamin, enzalutamid, mitotan**)
- liječenje napadaja i drugih stanja (kao što su **karbamazepin, fenitoin, fenobarbital**)
- liječenje infekcija (**rifampicin**, samo kada se koristi 5 ili više dana).

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava kod primjene lijeka Xolremdi povećanjem količine lijeka Xolremdi u krvi:

- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol**)
- antibiotici koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija (kao što su **klaritromicin, eritromicin**)
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje depresije (kao što je **nefazodon**)
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje srčanih stanja (kao što su **amiodaron, diltiazem, verapamil**).

Xolremdi može povećati rizik od nuspojava sljedećih lijekova povećanjem količine tih lijekova u krvi:

- lijekova koji se primjenjuju za ublažavanje alergija (kao što je **feksofenadin**)
- lijekova koji se primjenjuju za liječenje bolesti krvi (kao što su **dabigatraneteksilat, edoksaban**)
- lijekova za liječenje virusnih infekcija (kao što je **telaprevir**)
- lijekova koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om i AIDS-a (kao što je **atazanavir**)

- lijekova za liječenje raka (kao što su **ribociklib, ceritinib, everolimus**)
- antibiotika koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija (kao što je **telitromicin**);
- lijekova za liječenje tjeskobe ili poremećaja spavanja (kao što su **midazolam, alprazolam**);
- lijeka koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti (**digoksin**).

Xolremdi može smanjiti učinkovitost sljedećih lijekova smanjenjem količine tih lijekova u krvi:

- **metformina**, lijeka koji se primjenjuje za liječenje šećerne bolesti.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od ozbiljnih nuspojava koje utječu na električnu aktivnost srca ako se uzimaju istodobno s lijekom Xolremdi:

- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje nepravilnog srčanog ritma (kao što su **amiodaron, dizopiramid i prokainamid**);
- drugi lijekovi koji utječu na električnu aktivnost srca (kao što su **klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimoqid i intravenski ondansetron**).

Ako uzimate bilo koji od prethodno navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Xolremdi.

Xolremdi s hranom i pićem

Trebate izbjegavati jesti ili piti proizvode s grejpom jer može povećati rizik od nuspojava lijeka Xolremdi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni jer se očekuje da je štetan za nerođeno dijete. Prije početka liječenja trebate imati negativan test na trudnoću.

Postoji malo ili nimalo podataka o primjeni ovog lijeka tijekom trudnoće. Zbog svoga djelovanja, može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Ženska i muška kontracepcija

Unutar pakiranja lijeka Xolremdi pronaći ćete karticu za bolesnike koju morate pažljivo pročitati.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate primjenjivati visoko učinkovitu kontracepciju (npr. kontracepciju s dvostrukom barijerom kao što su kondom i dijafragma) tijekom liječenja lijekom Xolremdi i tri tjedna nakon posljednje doze. Liječnik Vas može savjetovati o prikladnim metodama kontracepcije. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste muškarac, morate koristiti kondom prilikom spolnog odnosa s partnericom koja može zatrudnjeti dok uzimate lijek Xolremdi i tri tjedna nakon posljednje doze. Morate obavijestiti svog liječnika ako Vaša partnerica zatrudni.

Dojenje

Xolremdi nije ispitivan u dojilja. Nije poznato izlučuje li se Xolremdi u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dijete.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vam pojasniti moguće rizike liječenja lijekom Xolremdi dok dojite.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Xolremdi na plodnost muškaraca ili žena u ljudi. Na temelju ispitivanja na životinjama, Xolremdi može smanjiti plodnost u muškaraca. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Xolremdi može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjetite omaglicu ili nesvjesticu, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Xolremdi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Xolremdi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Xolremdi jest:

- za bolesnike tjelesne težine **veće od 50 kg**: 400 mg (četiri kapsule od 100 mg) kroz usta, najmanje 30 minuta prije doručka na prazan želudac nakon noćnog posta.
- za bolesnike tjelesne težine **manje ili jednake 50 kg**: 300 mg (tri kapsule od 100 mg) kroz usta, najmanje 30 minuta prije doručka na prazan želudac nakon noćnog posta.

Liječnik Vam može reći da uzimate manju dozu ako uzimate druge lijekove koji mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave kada se uzimaju zajedno s lijekom Xolremdi.

Kapsule Xolremdi treba progutati cijele i ne smiju se otvarati, lomiti ili žvakati.

Primjena u djece i adolescenata

Xolremdi je namijenjen za primjenu u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih.

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi između 2 i 11 godina, jer nije poznato je li siguran.

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer može uzrokovati razvojne mane.

Ako uzmete više lijeka Xolremdi nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli više lijeka Xolremdi nego što ste trebali, prestanite uzimati lijek i odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti Xolremdi

Ako zaboravite uzeti ovaj lijek ujutro, preskočite dozu za taj dan i uzmite sljedeću dozu sljedećeg jutra prema rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Xolremdi

Liječnik treba odrediti koliko dugo trebate uzimati Xolremdi i kada se liječenje može prekinuti. Nemojte prestati uzimati lijek dok Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- bol u trbuhu (abdomenu)
- loša probava (dispepsija)
- proljev
- povraćanje
- glavobolja
- osip, uključujući osip s malim, ravnim, obojenim mrljama (makularni osip), osip koji svrbi (pruritički osip) i osip s malim, izdignutim kvržicama (papularni osip).

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- omaglica
- nesvjestica (sinkopa)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- suha koža
- crvene, ljuskave mrlje na koži praćene svrbežom i nelagodnom (psorijaziformni dermatitis).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xolremdi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon prvog otvaranja bočice, lijek treba upotrijebiti u roku od 45 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xolremdi sadrži

- Djelatna tvar je mavoriksafor. Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg mavoriksafora.
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), umrežena karmelozanatrij (E468), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E3431 (ii)), mikrokristalična celuloza (E460(i)), natrijev laurilsulfat i natrijev stearilfumarat. Pogledajte dio 2. „Xolremdi sadrži natrij”.
Ovojnica kapsule: indigotin (E132), želatina (E441) i titanijev dioksid (E171).
Tinta za označavanje: koncentrirana otopina amonijaka (E527), crni željezov oksid (E172), izopropilni alkohol, n-butilni alkohol, propilenglikol (E1520) i glazura od šelaka u etanolu (E904).

Kako Xolremdi izgleda i sadržaj pakiranja

Xolremdi 100 mg dolazi u neprozirnoj bijeloj tvrdoj kapsuli (kapsuli) sa svijetloplavom kapićom. Bijelo tijelo kapsule ima otisnutu oznaku „100 mg” crnom tintom, dok svijetloplava kapić kapsule ima otisnutu oznaku „MX4” crnom tintom.

Xolremdi je pakiran u okruglu bijelu bočicu od polietilena visoke gustoće s navojnim zatvaračem sigurnim za djecu s integriranim sredstvom za sušenje i naljepnicom. Bočica sadrži 60, 90 ili 120 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Beč
Austrija

Proizvođač

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.