

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xolremdi 100 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden kemény kapszula 100 mg mavorixafort tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

1-es méretű, átlátszatlan kemény zselatin kapszulák (hosszúság kb. 19,4 mm), a kapszulahéj alsó része fehér, a felső része világoskék. A fehér részen fekete tintával „100 mg” felirat, a világoskék részen fekete tintával „MX4” felirat található.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Xolremdi a WHIM-szindrómában (szemölcsök, hipogammaglobulinémia, fertőzések és myelokathexis) szenvedő legalább 12 éves betegek számára javallott a keringő érett neutrofilek és limfociták számának növelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak az immunhiányos állapotok diagnosztizálásában vagy kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg.

#### Adagolás

Az ajánlott dózis:

- 50 kg-nál nagyobb testtömeg esetén: 400 mg (négy 100 mg-os kapszula) szájon át, naponta egyszer, éhgyomorra, egy éjszakai koplalást követően, és legalább 30 perccel étkezés előtt.
- 50 kg vagy annál kisebb testtömeg esetén: 300 mg (három 100 mg-os kapszula) szájon át, naponta egyszer, éhgyomorra, egy éjszakai koplalást követően, és legalább 30 perccel étkezés előtt.

#### *Kihagyott dózis*

Ha egy dózis kimarad, a következő dózist a tervezett időpontban kell bevenni. A beteg ne vegyen be dupla dózist a kihagyott dózis pótlására.

#### *Dózismódosítások*

#### Xolremdi egyidejű alkalmazása erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlókkal

Erős CYP3A4-gátlóval egyidejűleg alkalmazva a napi dózist 200 mg-ra kell csökkenteni.

Közepesen erős CYP3A4-gátlóval egyidejűleg alkalmazva (lásd 4.5 pont) gyakrabban kell ellenőrizni a beteg állapotát a Xolremdi azon mellékhatásainak észlelése érdekében, amelyek a mavorixafor-expozíció növekedésével járhatnak együtt, és a Xolremdi napi dózisát, ahogy klinikailag szükséges, 100 mg-os lépésekben kell csökkenteni, de a dózis nem csökkenthető 200 mg alá.

#### Xolremdi egyidejű alkalmazása P-gp-gátlókkal

P-gp-gátlóval egyidejűleg alkalmazva (lásd 4.5 pont) gyakrabban kell ellenőrizni a beteg állapotát a Xolremdi azon mellékhatásainak észlelése érdekében, amelyek a mavorixafor-expozíció növekedésével járhatnak együtt, és a Xolremdi napi dózisát, ahogy klinikailag szükséges, 100 mg-os lépésekben kell csökkenteni, de a dózis nem csökkenthető 200 mg alá.

#### Különleges betegcsoportok

##### *QTc-megnyúlás kockázata*

A QTc-intervallum megnyúlásának kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél és/vagy olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyekről ismert, hogy megnyújthatják a QTc-intervallumot, QTc-intervallum értékelése és monitorozása szükséges (lásd 4.4 pont). Ha dóziscsökkentésre van szükség, a napi dózist 100 mg-os lépésekben kell csökkenteni, de a dózis nem csökkenthető 200 mg alá. Szükség lehet a Xolremdi-kezelés abbahagyására (lásd 4.4 pont).

##### *Idősek*

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a 65 éves és annál idősebb betegekre vonatkozóan.

##### *Vesekárosodás*

A Xolremdi biztonságosságát és hatásosságát súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15 és kevesebb mint 30 ml/perc közötti) vagy végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance kevesebb mint 15 ml/perc) szenvedő betegeknél nem igazolták. A Xolremdi alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. Nincs javasolt dózismódosítás a  $\geq 30$  ml/perc kreatinin-clearance értékkel rendelkező betegeknél, beleértve az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket is.

##### *Májkárosodás*

A Xolremdi biztonságosságát és hatásosságát közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám  $\geq 7$ ) szenvedő betegeknél nem igazolták. A Xolremdi alkalmazása nem javasolt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs javasolt dózismódosítás.

#### Gyermekek és serdülők

A Xolremdi biztonságosságát és hatásosságát 2–11 év közötti gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Xolremdi nem alkalmazható < 2 éves korú gyermekeknél, mivel a mavorixafor-expozíció fejlődési rendellenességeket okozhat (lásd 5.3 pont).

#### Az alkalmazás módja

A Xolremdi szájon át alkalmazandó.

A kapszulát éhgyomorra, éjszakai koplalás után, étkezés előtt legalább 30 perccel kell bevenni. Lásd 5.2 pont.

A kapszulákat egészben kell lenyelni, és a készítmény hatékonyságának és stabilitásának biztosítása érdekében tilos felnyitni, összetörni vagy megrágni őket.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Alkalmazása olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek clearance értéke nagymértékben függ a CYP2D6 enzimtől (pl. dextrometorfán, kodein, tramadol) (lásd 4.5 pont).

Terhesség (lásd 4.4, 4.6 és 5.3 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Reproduktív toxicitás

Hatásmechanizmusa alapján a mavorixafor magzati károsodást okozhat, ha terhes nőnek adják be (lásd 4.3, 4.6 és 5.3 pont).

A Xolremdi-kezelés megkezdése előtt azoknál a fogamzóképes nőknél, akik potenciálisan terhességhez vezető tevékenységben vesznek részt, ellenőrizni kell a terhesség fennállását. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszer (pl. két barrierelvű módszer) alkalmazásával kell elkerülniük a teherbeesést a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó dózis bevitelét követő három hétben (lásd 4.6 és 5.3 pont).

A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek óvszert kell használniuk a Xolremdi szedése alatt és a kezelés leállítása után legalább három hétig.

Amennyiben a terhesség alatt mavorixafor-expozíció történt, a nőnek haladéktalanul kapcsolatba kell lépnie kezelőorvosával, és a mavorixafor-kezelést meg kell szakítani.

Annak érdekében, hogy az egészségügyi szakemberek (HCP-k) és a betegek minimalizálhassák az embrionális-magzati toxicitás potenciális kockázatát, egy egészségügyi szakembereknek szóló útmutató kerül átadásra a WHIM-szindróma kezelésében tapasztalt egészségügyi szakembereknek, a készítmény csomagolásában egy betegkártya is megtalálható lesz.

#### QTc-megnyúlás

A mavorixafor koncentrációfüggő QTc-megnyúlást okoz (lásd 5.1 pont). A Xolremdi és a QTc-intervallumot megnyújtó egyéb készítmények egyidejű alkalmazása a QTc-intervallum nagyobb mértékű növekedését és a QTc-intervallum megnyúlásával összefüggő mellékhatásokat okozhat, beleértve a *torsade de pointes*-t, egyéb súlyos arrythmiákat és a hirtelen halált.

A QTc-megnyúlás minden módosítható kockázati tényezőjét korrigálni kell, és a QTc-t a kezelés megkezdésekor értékelni és a kezelés során monitorozni kell, ahogy klinikailag indokolt, azoknál a betegeknél, akiknél fennállnak a QTc-megnyúlás kockázati tényezői (pl. pangásos szívelégtelenség, hosszú QT-szindróma, hypokalaemia), vagy akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek növelik a mavorixafor-expozíciót, és/vagy olyan hatóanyagokat, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot. A Xolremdi dózisének csökkentése (lásd 4.2 pont) vagy a kezelés abbahagyása lehet szükséges.

#### Megerősített CXCR4 génvariánsokkal nem rendelkező betegek

A Xolremdi hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták olyan WHIM-szindrómás betegeknél, akik nem hordozzák a patogén CXCR4 variánsokat.

## Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### 4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

A Xolremdi és a lehetséges egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölesönhatási információit az 1., 2. és 3. táblázat foglalja össze.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

#### 1. táblázat: A Xolremdi hatása más gyógyszerekre (példák, de nem kizárólagos felsorolás)

Gyógyszer terápiai területek szerint	Gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> <sup>a</sup> átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	Ajánlás a Xolremdi-vel való együttes alkalmazásra vonatkozóan
<b>CYP2D6-szubsztrátok</b>		
pl. dextrometorfán, kodein, tramadol	<i>Dextrometorfán</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> 6,5-szeresére (5,1–8,3) ↑ AUC 9-szeresére (6,5–12,3).	A mavorixafor egy CYP2D6-gátló. A Xolremdi egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel ellenjavallt, amelyek clearance értéke nagymértékben függ a CYP2D6-tól (lásd 4.3 pont). A mavorixafor alkalmazásának abbahagyását követően a CYP2D6-ra gyakorolt gátló hatás továbbra is fennállhat; a CYP2D6-tól nagymértékben függő gyógyszerekkel történő kezelés megkezdése előtt körülbelül 30 napos kiürülési periódust (ami 9 felezési időnek felel meg) kell figyelembe venni.
<b>CYP3A4-szubsztrátok</b>		
például midazolám, alprazolám, everolimusz, telitromicin, telaprevir, ceritinib, ribociklib, atazanavir.	<i>Midazolám</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> 1,1-szeresére (1,0–1,3) ↑ AUC 1,7-szeresére (1,4–2,1).	A mavorixafor egy CYP3A4-gátló. CYP3A4-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmazva, ahol a szubsztrátkoncentráció minimális változása súlyos mellékhatásokhoz vezethet, a CYP3A4-szubsztráttal összefüggő mellékhatások észlelése érdekében a beteg állapotát gyakrabban kell ellenőrizni.
<b>P-gp-szubsztrátok</b>		
digoxin	<i>Digoxin</i> <sup>c</sup> ↑ C <sub>max</sub> 1,5-szörösére (1,3–1,8) ↑ AUC 1,6-szörösára (1,4–1,9)	Amikor a Xolremdi-t digoxinnal egyidejűleg alkalmazzák, a Xolremdi egyidejű alkalmazásának megkezdése előtt meg kell mérni a digoxin szérumkoncentrációját, és a szérum digoxinkoncentráció monitorozását a digoxin alkalmazási előírásában ajánlott módon folytatni kell.

Gyógyszer terápiai területek szerint	Gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> <sup>a</sup> átlagos aránya (90%-os konfidenciintervallum)	Ajánlás a Xolremdi-vel való együttes alkalmazásra vonatkozóan
<i>Egyéb P-gp-szubsztrátok</i> például dabigatrán-etexilát, edoxabán, fexofenadin	Az interakciót nem vizsgálták.	Amennyiben a Xolremdi-t olyan egyéb P-gp-szubsztrátokkal alkalmazzák együtt, amelyeknél a szubsztrátkoncentráció minimális változása is súlyos mellékhatásokhoz vezethet, a P-gp-szubsztráttal kapcsolatos mellékhatások észlelése érdekében a beteg állapotát gyakrabban kell ellenőrizni.
<b><i>OCT2/MATE1-szubsztrátok</i></b>		
metformin	<i>Metformin</i> <sup>d</sup> ↓ C <sub>max</sub> 35%-kal (17–49%) ↓ AUC 35%-kal (20–47%)	Monitorozni kell a glikémiás kontrollt, és szükség szerint módosítani a metformin dózist. A mavorixafor csökkentheti a metformin átlagos C <sub>max</sub> és AUC értékét, ami csökkentheti a metformin hatékonyságát. Ennek az interakciónak a mechanizmusa nem ismert.

<sup>a</sup> Minden interakciós vizsgálatot egészséges vizsgálati alanyoknál végeztek.

<sup>b</sup> Egyidejű alkalmazás 400 mg Xolremdi-vel.

<sup>c</sup> Egyszeri *per os* dózisz, 0,25 mg digoxint tartalmazó transzporter kóktél egyidejű alkalmazása Xolremdi-vel, amelyet dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig adagoltak (400 mg/nap).

<sup>d</sup> Egyetlen 10 mg metformint tartalmazó transzporter kóktél és a dinamikus egyensúlyi állapotig adagolt (napi 400 mg) Xolremdi egyidejű alkalmazása.

## 2. táblázat: Más gyógyszerek hatása a Xolremdi-re (példák, de nem kizárólagos felsorolás)

Gyógyszer terápiai területek szerint	Gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> <sup>a</sup> átlagos aránya (90%-os konfidenciintervallum)	Ajánlás a Xolremdi-vel való együttes alkalmazásra vonatkozóan
<b><i>CYP3A4-induktorok</i></b>		
pl. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenitoin, rifampicin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű	Az interakciót nem vizsgálták.  <i>Várható:</i> ↓ Mavorixafor C <sub>max</sub> ↓ Mavorixafor AUC	A mavorixafor egy CYP3A4-szubsztrát. Erős CYP3A4-induktorral történő egyidejű alkalmazás várhatóan csökkenti a mavorixafor koncentrációját, ami csökkentheti a Xolremdi terápiai hatását. Egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszer terápiás területek szerint	Gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> <sup>a</sup> átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	Ajánlás a Xolremdi-vel való együttes alkalmazásra vonatkozóan
<b>Erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlók</b>		
pl. itraconazol, amiodaron, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klaritromicin, eritromicin, nefazodon.	<i>Itraconazol</i> <sup>b</sup> ↑ Mavorixafor-expozíció körülbelül 2-szeresére  <i>Várható:</i> ↑ Mavorixafor C <sub>max</sub> ↑ Mavorixafor AUC	A mavorixafor egy CYP3A4-szubsztrát. Erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás várhatóan növeli a mavorixafor expozícióját, és növelheti a mellékhatások kockázatát.  Erős CYP3A4-gátlóval történő egyidejű alkalmazás esetén a napi dózist 200 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont). Közepesen erős CYP3A4-gátlóval történő egyidejű alkalmazás esetén a betegek állapotát gyakrabban kell monitorozni a mellékhatások észlelése érdekében, és a napi dózist 100 mg-os lépésekben csökkenteni kell – <i>ahogy klinikailag szükséges</i> –, de a dózis nem csökkenthető 200 mg alá (lásd 4.2 pont).
<b>P-gp-gátlók</b>		
itraconazol (200 mg), verapamil	<i>Itraconazol</i> <sup>b</sup> ↑ Mavorixafor expozíció körülbelül 2-szeresére  <i>Várható:</i> ↑ Mavorixafor C <sub>max</sub> ↑ Mavorixafor AUC	A mavorixafor a P-gp szubsztrátja. A Xolremdi-t P-gp-gátlókkal egyidejűleg alkalmazva gyakrabban kell ellenőrizni a betegek állapotát a Xolremdi azon mellékhatásainak észlelése érdekében, amelyek a mavorixafor expozíció növekedésével járhatnak együtt, és a Xolremdi napi dózisát, <i>ahogy klinikailag szükséges</i> , 100 mg-os lépésekben kell csökkenteni, de a dózis nem csökkenthető 200 mg alá (lásd 4.2 pont).

<sup>a</sup> Minden interakciós vizsgálatot egészséges vizsgálati alanyonál végeztek.

<sup>b</sup> A Xolremdi 200 mg és 200 mg itraconazol egyidejű alkalmazása.

### 3. táblázat: Antiaritmiás gyógyszerek és más, a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek interakciója

Gyógyszer terápiás területek szerint	Gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> átlagos aránya (90%-os konfidenciaintervallum)	Ajánlás a Xolremdi-vel való együttes alkalmazásra vonatkozóan
<p>Antiaritmiás gyógyszerek (beleértve, de nem kizárólagosan, az amiodaront, dizopiramidot, prokainamidot, kinidint és szotalolt)</p> <p>Egyéb gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-intervallumot (beleértve, de nem kizárólagosan, a klorokint, halofantrint, klaritromicint, ciprofloxacint, levofloxacint, azitromicint, haloperidolt, metadont, moxifloxacint, bepridilt, pimozidot és az intravénásan adott ondanszetront)</p>	<p>Az interakciót nem vizsgálták.</p> <p>Várhatóan meghosszabbítja a QTc-intervallumot</p>	<p>A Xolremdi koncentrációfüggő QTc-megnyúlást okoz. A Xolremdi egyidejű alkalmazása más, a QTc-intervallum megnyúlásával összefüggésbe hozható készítményekkel a QTc-intervallum fokozott megnyúlásához vezethet (lásd 4.4 és 5.1 pont).</p> <p>Olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyekről ismert, hogy megnyújthatják a QTc-intervallumot, QTc-intervallum értékelése és monitorozása szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont). Ha dóziscsökkentésre van szükség, a napi dózist 100 mg-os lépésekben kell csökkenteni, de a dózis nem csökkenthető 200 mg alá. Szükség lehet a Xolremdi-kezelés abbahagyására (lásd 4.2 és 4.4 pont).</p>

#### Élelmiszer

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy kerüljék a grépfrútot tartalmazó termékek fogyasztását, mivel a grépfrút erős CYP3A4-gátló, és növelheti a Xolremdi mellékhatásainak kockázatát.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Xolremdi-kezelés megkezdése előtt azoknál a fogamzóképes nőknél, akik potenciálisan terhességhez vezető tevékenységben vesznek részt, ellenőrizni kell a terhesség fennállását. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszer (pl. két barrierelvű módszer) alkalmazásával kell elkerülniük a teherbeesést a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó dózis bevitelét követő három hétben (lásd 4.4 pont).

A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek óvszert kell használniuk a Xolremdi szedése alatt és a kezelés leállítása után legalább három hétig.

##### Terhesség

A mavorixafor terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Hatásmechanizmusa alapján a mavorixafor magzati károsodást okozhat, ha terhes nőnek adják be (lásd 5.3 pont).

A Xolremdi ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Amennyiben a terhesség alatt mavorixafor-expozíció történt, a betegnek haladéktalanul kapcsolatba kell lépnie kezelőorvosával, és a mavorixafor-kezelést fel kell függeszteni.

### Szoptatás

A mavorixafort nem vizsgálták szoptató nőknél. Nem ismert, hogy a mavorixafor/metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe és az állati tejbe.

A szoptatott gyermekekre nézve fennálló kockázatot nem lehet kizárni.

A Xolremdi alkalmazásakor el kell dönteni, hogy szoptatást függesztik fel a kezelés alatt és az utolsó dózis bevitelét követő három hétig, vagy a Xolremdi-kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek szempontjából, valamint a Xolremdi-kezelés előnyét az anya szempontjából.

### Termékenység

A mavorixafor emberi termékenységre gyakorolt hatása nem ismert. A mavorixafor férfi vagy női termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták erre tervezett reprodukív toxikológiai vizsgálatokban. Hosszú időtartamú, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok közül egyben, fiatal, nem ivarérett kutyákkal végzett vizsgálatban hereelváltozásokat figyeltek meg. Ezen eredmények relevanciája férfi betegek esetében nem ismert (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Xolremdi befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, ha idegrendszeri mellékhatásokat tapasztalnak.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az alább ismertetett biztonságossági adatok 38, mavorixaforral kezelt WHIM-szindrómás beteg expozícióján alapulnak; a kezelés időtartama a 6 hónapnál rövidebb (7 beteg) a 4 évig terjedő (7 beteg) volt, az expozíció medián időtartama pedig 2 év volt. A leggyakrabban megfigyelt, bármilyen súlyosságú mellékhatások a gyomor-bélrendszeri hatások [hányinger (21,1%), hasmenés (18,4%), hányás (13,2%), dyspepsia (10,5%), hasi fájdalom (10,5%)], a bőrkiütés (13,2%) és a fejfájás (10,5%) voltak.

A Xolremdi-kezelés megkezdése után gyomor-bélrendszeri hatások jelentkezhetnek; ezek a reakciók általában az első 3 hónapon belül megszűnnek, még akkor is, ha folytatják a Xolremdi-kezelést.

### Mellékhatások táblázatos felsorolása

A mavorixaforral végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokat az alábbi 4. táblázat sorolja fel. Ezek közé tartozott két klinikai vizsgálat, amelyekben 38 WHIM-szindrómában szenvedő beteget kezeltek mavorixaforral.

A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint soroljuk fel a 4. táblázatban. A gyakoriságok a következőképpen vannak meghatározva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### 4. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Gyakori
	Ájulás	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nagyon gyakori
	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Emésztési zavar	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés*	Nagyon gyakori
	Száraz bőr	Gyakori
	Psoriasiform dermatitis	Gyakori

\* a következő csoportosítás a következő MedDRA által preferált kifejezéseket tartalmazza:

Kiütés: maculás bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, papulás bőrkiütés

#### Gyermekek és serdülők

Az X4P-001-103 pivotális, 3. fázisú vizsgálatban a mavorixaforral kezelt 14 beteg közül 7 volt 12 és 18 év közötti. A 2. fázisú X4P-001-MKKA vizsgálatban egyetlen beteg sem volt 18 évesnél fiatalabb.

A 12 és 18 év közötti betegek biztonságossági profilja hasonló volt a teljes populációban megfigyelthez (felnőtteknél és a serdülőknél).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### 4.9 Túlادagolás

Nincs specifikus ellenszer vagy terápiás beavatkozás a mavorixafor eliminációjának fokozására. Túlادagolás esetén javasolt a kezelés leállítás, és tüneti, támogató kezelés megkezdése, ahogy klinikailag indokolt.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, egyéb immunstimulánsok, ATC kód: L03AX24

#### Hatásmechanizmus

A mavorixafor egy CXC kemokinreceptor 4- (CXCR4) antagonist, amely blokkolja a CXCR4 ligandum, a stromális eredetű faktor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ )/CXC kemokin ligandum 12 (CXCL12) kötődését. Az SDF-1/CXCR4 szerepet játszik a leukociták csontvelőbe történő és onnan kiinduló vándorlásában és megtelepedésében. A WHIM-szindrómában jelentkező, a CXCR4 receptor génben kialakuló funkcionyeréssel járó mutációk növelik a CXCL12 iránti érzékenységet, és a leukociták csontvelőben való visszatartását okozzák. A mavorixafor gátolja a CXCL12-re adott választ mind a vad típusú, mind a WHIM-szindrómával összefüggő mutáns CXCR4 variánsok esetén. A mavorixafor-kezelés a

neutrofilek, limfociták és monociták fokozott mobilizációját eredményezi a csontvelőből a perifériás keringésbe.

### Farmakodinámiás hatások

Az abszolút neutrofil szám (ANC) és az abszolút limfocita szám (ALC) a Xolremdi beadása után 4 órával érte el a csúcserőértéket, és az adagolást követő 24 órán belül visszatért a kiindulási érték közelébe. A mavorixafor 50 mg-os (a maximálisan javasolt dózis 0,125-szöröse) dózisánál nagyobb és a napi egyszeri 400 mg-os dózisánál kisebb dózisaival mellett a dinamikus egyensúlyi állapotban mért magasabb mavorixafor-expozíció összefüggést mutatott az 500 sejt/ $\mu$ l-es ANC küszöbérték (TAT<sub>ANC</sub>) felett töltött hosszabb átlagos idővel (óra), valamint az 1000 sejt/ $\mu$ l-es ALC küszöbérték (TAT<sub>ALC</sub>) felett töltött hosszabb átlagos idővel (óra) a 24 órás időszak alatt.

### Szív-elektrofiziológia

Egy QT-vizsgálatban a QTc-intervallum maximális átlagos megnyúlása 15,6 ms volt (a 90%-os konfidenciaintervallum felső határa = 19,8 ms) egészséges önkénteseknél, 800 mg Xolremdi (a maximálisan javasolt adag kétszerese) alkalmazását követően. Lásd 4.4 pont.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Xolremdi-t két klinikai vizsgálatban értékelték. Az X4P-001-103 számú vizsgálat (a továbbiakban: 1. vizsgálat) egy pivotális, 3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyet WHIM-szindrómában szenvedő felnőtt és serdülő (12 éves és idősebb) betegeknek végeztek. Az X4P-001-MKKA vizsgálat (a továbbiakban: 2. vizsgálat) egy szupportív, nyílt elrendezésű, 2. fázisú vizsgálat volt, amelyet WHIM-szindrómában szenvedő felnőtt betegeknek végeztek.

#### *3. fázisú vizsgálat (pivotális)*

A Xolremdi hatékonyságát WHIM-szindrómában szenvedő, 12 és < 18 év közötti gyermekeknek és serdülőknek, valamint felnőtteknek végzett 52 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (1. vizsgálat). Minden bevont betegnek a CXCR4 gén genotípusa megerősített, a WHIM-szindrómával összhangban lévő variánsa volt jelen, valamint a megerősített ANC  $\leq$  400 sejt/ $\mu$ l volt. A mavorixafor napi egyszeri 400 mg dózisban adták szájon át a > 50 kg testtömegű felnőtteknek és serdülőknek, illetve napi egyszeri 200 mg dózisban a  $\leq$  50 kg testtömegű serdülőknek. A betegek folytathatták (de nem kezdhették meg) az immunglobulin-kezelést azonos dózisban. Más CXCR4-antagonisták vagy granulocita-kolóniastimuláló-faktor (G-CSF) alkalmazása nem volt megengedett.

Harmincegy beteget randomizáltak 1:1 arányban napi egyszeri placebo (n = 17) vagy mavorixafor (n = 14) kezelésre, 52 hetes időtartamra. A betegek kiindulási demográfiai adatai és betegségjellemzői az 5. táblázatban találhatóak.

### **5. táblázat: Kiindulási demográfiai adatok és kiindulási jellemzők WHIM-szindrómában szenvedő betegeknek (1. vizsgálat)**

<b>Demográfiai adatok és betegségjellemzők</b>	<b>Xolremdi (N = 14)</b>	<b>Placebo (N = 17)</b>
<b>Demográfiai adatok</b>		
Életkor (év) átlag (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Korcsoport, n (%)	-	-
12 - < 18 év	7 (50,0)	8 (47,1)
$\geq$ 18 év	7 (50,0)	9 (52,9)
Nem, n (%)	-	-
Férfi	5 (35,7)	8 (47,1)
Nő	9 (64,3)	9 (52,9)

Demográfiai adatok és betegségjellemzők	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Rassz, n (%)	-	-
Fehér	13 (93)	16 (94)
Ázsiai	0	1 (6)
Egyéb	1 (7)	0
<b>Betegségjellemzők</b>		
Kiindulási Ig-felhasználás, n (%)	-	-
Igen	6 (42,9)	8 (47,1)
Kiindulási átlagos abszolút neutrofil szám (ANC) (sejt/ $\mu$ l) átlag (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Kiindulási átlagos abszolút limfocita szám (ANC) (sejt/ $\mu$ l) átlag (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Rövidítések: SD = szórás; Ig = immunglobulin.

Megjegyzés: A százalékos arányokat az egyes jellemzőkhöz tartozó betegek száma alapján számítják ki nevezőként.

Az elsődleges hatékonysági végpont az ANC javulása volt, amelyet az 500 sejt/ $\mu$ l ANC küszöbérték ( $TAT_{ANC}$ ) feletti átlagos idővel (órában) mérték, amelyet a vizsgálat során 4 alkalommal (3 havonta 12 hónapon keresztül) értékelték 24 óra alatt. Az 52 hetes időszakban a  $TAT_{ANC}$  statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a mavorixaforral kezelt betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest. Lásd 6. táblázat és 1. ábra.

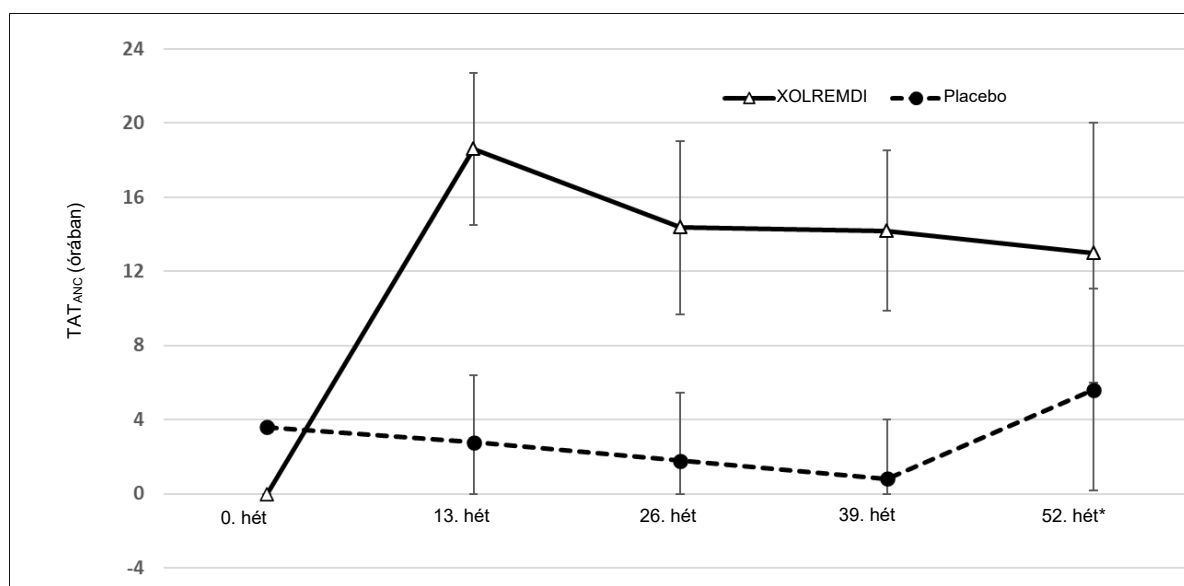
#### 6. táblázat: Az ANC küszöbérték feletti átlagos idő (órában) ( $TAT_{ANC}$ ) az 1. vizsgálatban

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
<b><math>TAT_{ANC}</math> (órában)</b>				
Kiindulási	Átlag (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Összesített MMRM eredmények	LS átlag (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	LS átlag 95%-os CI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)	
	Különbség a placebótól:			
	LS átlag különbség (SE)	12,30 (2,5)	-	
	LS átlag különbség 95%-os CI	(7,2, 17,4)	-	
	P-érték <sup>1</sup>	< 0,0001	-	

Rövidítések: ANC = abszolút neutrofil szám; CI = konfidenciaintervallum; LS = legkisebb négyzetek módszere; MMRM = vegyes modellű ismételt mérések; SD = szórás; SE = standard hiba; TAT = az 500 sejt/ $\mu$ l küszöbérték feletti idő.

[1] Az eredmények egy MMRM elemzésen alapulnak, amelyben a küszöbérték feletti idő a függő változó; a kezelés, a vizit (13., 26., 39. és 52. hét), a kezelés  $\times$  vizit, az Ig-felhasználás (randomizációs rétegek) és a küszöbérték feletti alapidő a kovariánsok; a beteg pedig az ismételt véletlenszerű hatás.

**1. ábra: TAT<sub>ANC</sub> időbeli alakulás (órában) (LS átlag ± 95%-os CI) kezelési csoportonként (1. vizsgálat)**



Xolremdi n:

13

13

11

9

10

Placebo n:

16

16

17

17

17

Rövidítések: ANC = abszolút neutrofil szám; CI = konfidenciaintervallum; LS = legkisebb négyzetek módszere; TAT = a küszöbérték (500 sejt/ $\mu$ l) feletti eltöltött teljes idő (órában) 24 órán belül.

\* Az 52. héten a 17 placebo beteg közül 3-nak mavorixafort adtak a TAT mérés előtt, amint beléptek a vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába; egy mavorixafort kapó beteg nem szedett mavorixafort. Minden adatot belefoglaltak az ITT elemzésbe.

A legfontosabb másodlagos hatékonysági végpont az ALC javulása volt, amelyet az 1000 sejt/ $\mu$ l ALC küszöbérték (TAT<sub>ALC</sub>) feletti átlagos idővel (órában) mérték 24 órás időszak alatt. Az 52 hetes időszakban a TAT<sub>ALC</sub> statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a mavorixaforral kezelt betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest. Lásd 7. táblázat.

**7. táblázat: Az ALC küszöbérték feletti átlagos idő (órában) (TAT<sub>ALC</sub>) az 1. vizsgálatban**

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
<b>TAT<sub>ALC</sub> (órában)</b>			
Alap	Átlag (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Összesített MMRM eredmények	LS átlag (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	LS átlag 95% CI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)
	Különbség a placebótól:		
	LS átlag különbség (SE)	11,3 (1,80)	-
	LS átlag különbség 95% CI	(7,5, 15,0)	-
	P-érték <sup>1</sup>	< 0,0001	-

Rövidítések: ANC = abszolút limfocita szám; CI = konfidenciaintervallum; LS = legkisebb négyzetek módszere; MMRM = vegyes modellű ismételt mérések; SD = szórás; SE = standard hiba; TAT = az 1 000 sejt/ $\mu$ l küszöbérték feletti idő.

<sup>[1]</sup>Az eredmények egy MMRM elemzésen alapulnak, amelyben a küszöbérték feletti idő a függő változó; a kezelés, a vizit (13., 26., 39. és 52. hét), a kezelés  $\times$  vizit, az Ig-felhasználás (randomizációs rétegek) és a küszöbérték feletti alapidő a kovariánsok; a beteg pedig az ismételt véletlenszerű hatás.

A mavorixafor hatásosságát tovább elemezték a teljes fertőzési pontszámon és a teljes szemölcsváltozási pontszámon keresztül. Az 52 hetes kezelési időszakban a súlyossággal súlyozott teljes fertőzési pontszám számszerűen alacsonyabb volt a mavorixaforral kezelt betegeknél [LS átlag (SE) 7,41 (2,805)] a placebóval kezelt betegekhez képest [LS átlag (SE) 12,27 (2,443)], az átlagos különbség -4,85 [95%-os CI (-12,57, 2,86)] volt. Hasonlóképpen, az évesített fertőzési arány számszerűen alacsonyabb volt a mavorixaforral kezelt betegeknél [LS átlag (SE) 1,7 (0,5)] a

placebóval kezelt betegekhez képest [LS átlag (SE) 4,2 (0,7)], az átlagarány 0,417 [95%-os CI (0,220, 0,789)] volt. Nem volt különbség a teljes szemölcsváltozási pontszámában a mavorixafor és a placebo kezelési kar között az 52 hetes kezelési időszakban.

## *2. fázisú vizsgálat (szupportív)*

Egy nyílt elrendezésű, 2. fázisú (2. vizsgálat) során 8 WHIM-szindrómában szenvedő felnőtt betegnél a mavorixafor farmakodinamikáját értékelték napi egyszeri, 50–400 mg-os *per os* dózistartományban. A 300–400 mg-os dózisok tartós növekedést értek el az ANC  $\geq$  600 sejt/ $\mu$ l és az ALC  $\geq$  1000 sejt/ $\mu$ l értékében.

## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Xolremdi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől illetően a WHIM-szindróma (szemölcsök, hipogammaglobulinémia, fertőzések és myelokathexis) kezelése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## Egyéb információk

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A mavorixafor farmakokinetikai paramétereit – hacsak másképp nincs feltüntetve – mértani átlagértékként (CV%) adják meg WHIM-szindrómában szenvedő felnőttekre vonatkozóan. A mavorixafor dinamikus egyensúlyi állapotú  $C_{max}$  értéke 3304 (58,6%) ng/ml, az AUC 0-24 óráig (AUC<sub>0-24h</sub>) 13 970 (58,4%) ng×óra/ml napi egyszeri 400 mg után.

### Felszívódás

A mavorixafor esetében a  $C_{max}$  eléréséig eltelt medián (tartomány) idő ( $t_{max}$ ) 2,8 óra (1,9–4 óra) a legnagyobb jóváhagyott ajánlott dózis mellett.

### Étel hatása

Magas zsírtartalmú étel: Egészséges alanyoknál a magas zsírtartalmú (1000 kalória, 50% zsír) étkezés közben bevett 400 mg-os Xolremdi egyszeri adagja után a mavorixafor  $C_{max}$  értéke 66%-kal, az AUC értéke 55%-kal csökkent.

Alacsony zsírtartalmú étel: Egészséges alanyoknál alacsony zsírtartalmú (500 kalória, 25% zsír) étkezés közben bevett 400 mg-os Xolremdi egyszeri adagja után a mavorixafor  $C_{max}$  értéke 55%-kal, az AUC 51%-kal csökkent. Ezenkívül egészséges alanyoknál egy éjszakai koplalást követően, alacsony zsírtartalmú étkezés közben, 400 mg Xolremdi egyszeri adagja után 14%-kal magasabb mavorixafor  $C_{max}$  értéket és 18%-kal alacsonyabb AUC-értéket figyeltek meg, összehasonlítva a Xolremdi dózis bevitelét követő további 4 órás koplalással (lásd 4.2 pont).

### Eloszlás

A mavorixafor eloszlási térfogata 120 l/kg. A mavorixafor > 93%-ban kötődik az emberi plazmafehérjékhez *in vitro*.

### Biotranszformáció

A mavorixafor metabolizmusáért elsősorban a CYP3A4 és kisebb mértékben a CYP2D6 felelős.

## Elimináció

Egészséges alanyoknak 400 mg Xolremdi egyszeri adagja után a mavorixafor terminális felezési ideje 82 óra volt, látszólagos clearance értéke 62 l/óra volt. A mavorixafor legalább részleges nemlineáris látszólagos clearance-et mutat; azonban ez klinikailag nem jelentős a jóváhagyott ajánlott dózisban.

Radioaktívan jelölt mavorixafor egyszeri *per os* dózisának beadása után a beadott dózis 74,2%-át nyerték vissza, amelyből a beadott radioaktivitás 61,0%-át a székletből, 13,2%-át (3% változatlan) a vizeletből nyerték vissza a 240 órás gyűjtési időszak alatt egészséges alanyoknál.

## Linearitás/nem-linearitás

A mavorixafor nem lineáris farmakokinetikát mutat, a  $C_{max}$  és az  $AUC_{0-24h}$  értékek dózisarányosnál nagyobb mértékben nőnek 50 mg-tól (az ajánlott dózis 0,125-szerese) 400 mg-ig terjedő dózistartományban. A mavorixafor dinamikus egyensúlyi állapota egészséges alanyoknál a legnagyobb jóváhagyott ajánlott dózis mellett körülbelül 9-12 nap után alakul ki.

## Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A 2. vizsgálatban az 50–200 mg-os dózisok alkalmazásakor az átlagos ANC-szint általában az 500 sejt/ $\mu$ l klinikai előny küszöbértéke alatt maradt a 24 órás adagolási intervallum alatt. 300 mg és 400 mg esetén az átlagos ANC-szint körülbelül 1 órával a dózis bevétele után a küszöbérték fölé emelkedett, és a teljes adagolási intervallum alatt a küszöbérték felett vagy azon maradt. Naponta egyszer 300/400 mg mavorixafor volt szükséges az  $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ L és az  $AUC_{ALC} \geq 1000/\mu$ L eléréséhez.

## Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatok

A gyógyszer más gyógyszerekkel való kölcsönhatásáról szóló információkért lásd 4.5 pont.

Más gyógyszerek: A mavorixaforral való egyidejű alkalmazás után nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a koffein (CYP1A2-szubsztrát), a lozartán (CYP2C9-szubsztrát), az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát), a furoszemid (OAT1- és OAT3-szubsztrát) és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájában.

## Különleges betegcsoportok

### *Májkárosodás*

A mavorixaforat a máj metabolizálja. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás mavorixafor farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

### *Vesekárosodás*

A mavorixafor vesén keresztüli kiválasztása kisebb jelentőségű.

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban (CLcr 30 és kevesebb mint 90 ml/perc közötti) nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a mavorixafor farmakokinetikájában. A mavorixafor farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

### *Idősek*

A Xolremdi WHIM-szindrómában szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálataiban 2 (5%) beteg volt 65 éves vagy idősebb, és egy beteg sem volt 75 éves vagy idősebb. A klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 éves vagy idősebb beteg ahhoz, hogy megállapítsák, másképpen reagálnak-e a fiatalabb betegekhez képest.

### *Rassz/Etnikai hovatartozás*

A rassz/etnikai hovatartozás hatása a mavorixafor szisztémás expozíciójára nem ismert.

Nem

A nem hatása a mavorixafor szisztémás expozíciójára nem ismert.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak: heretoxicitás, májtoxicitás, retinadegeneráció és -atrófia.

#### Genotoxicitás

A mavorixafor nem volt genotoxikus *in vitro* bakteriális reverz mutációs vizsgálatban (Ames teszt), *in vitro* humán limfocitakultúra kromoszóma-aberrációs vizsgálatban, illetve *in vivo* patkány csontvelő mikronukleusz vizsgálatban.

#### Reproduktív toxicitás

A mavorixaforral nem végeztek állatkísérleteket a reprodukcióra és az embrionális-magzati fejlődésre gyakorolt hatások értékelésére. A CXCR4/SDF-1 szignáltranszdukció fontos szerepet játszik az emlősök embrionális-magzati és a méhlepény fejlődésében. Egereknél a CXCR4/- génkiütés embrioletális, és többszörös fejlődési toxicitást okoz, leginkább a vérképzőrendszerben, a szív- és érrendszerben, valamint az idegrendszerben. A CXCR4/SDF-1 szintek kulcsszerepet játszanak a trofoblaszt proliferáció és differenciálódás stimulálásában is, amelyek szükségesek a megfelelő méhlepényi növekedéshez és működéshez embereknél. Hatásmechanizmusa alapján a Xolremdi magzati károsodást okozhat, ha terhes nőnek adják be.

A mavorixafor férfi vagy női termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták erre tervezett reproduktív toxikológiai vizsgálatokban.

Egy 39 hetes, fiatal, nem ivarérett kutyáknál, a kezelés megkezdésével végzett vizsgálatban a herékben a herecsatornácskák degenerációjának/atrófiájának, köztük a spermatogoniális összejtek számának csökkenését figyelték meg az MRHD-vel azonos humán expozíciós szintek mellett; hasonló változásokat nem figyelték meg egy 13 hetes, ivarérett hím kutyáknál végzett vizsgálatban és egy, az ivarérettség időszakát felölelő, 26 hetes, fiatal kutyáknál végzett vizsgálatban. A mavorixafor lehetséges hatásmechanizmusa ennek kialakulásában ismeretlen, de a farmakológiai hatásával való összefüggés nem zárható ki.

Ennek a hatásnak a helyreállításáról nincsenek adatok.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Kapszulatöltet:

vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551);  
kroszkarmellóz-nátrium (E468);  
kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát (E3431(ii));  
mikrokristályos cellulóz (E460(i));  
nátrium-lauril-szulfát;  
nátrium-sztearil-fumarát.

Kapszulahéj:  
indigotin (E132);  
zselatin (E441);  
titán-dioxid (E171).

Nyomdafesték:  
tömény ammóniaoldat (E527);  
fekete vas-oxid (E172);  
izopropil-alkohol;  
n-butil-alkohol;  
propilén-glikol (E1520);  
sellakmáz etanolban (E904).

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év.

Az üveg felbontása után: 45 nap.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilénből készült, kerek, fehér üveg, 38 mm-es gyermekbiztos csavaros kupakkal és címkével. Minden üveg egy nedvszívót tartalmaz a műselyem vatta és a kupak közé helyezve.

60, 90 vagy 120 kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH  
Hohenstaufengasse 9/DG  
1010 Bécs  
Ausztria

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>).

## **II. MELLÉKLET**

- A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

## **A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Németország

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Xolremdi forgalomba hozatala előtt minden tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs felületeket, a terjesztési módokat és a program egyéb aspektusait.

Az oktatási program célja a Xolremdi-vel összefüggő embrionális-magzati toxicitás lehetséges kockázatának csökkentése.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Xolremdi forgalomba kerül, minden a Xolremdi-t várhatóan felíró szakember egészségügyi szakember hozzáférjen/megkapja a következő oktatási csomagot:

- orvosoknak szóló oktatási anyagok

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Xolremdi forgalomba kerül, minden Xolremdi-t alkalmazó beteg/gondozó megkapja a következő oktatási csomagot:

- betegkártya

#### **Orvosoknak szóló oktatási anyag:**

- alkalmazási előírás
- egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

- **Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató**

- A Xolremdi terhes nőknél történő alkalmazás esetén embrionális-magzati károsodást okozhat.
- A Xolremdi terhes nőknél ellenjavallt.
- A Xolremdi-kezelés megkezdése előtt azoknál a fogamzóképes nőknél, akik potenciálisan terhességhez vezető tevékenységben vesznek részt, ellenőrizni kell a terhesség fennállását.
- A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszer (pl. két barrierelvű módszer) alkalmazásával kell elkerülniük a teherbeesést a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó dózis bevitelét követő három hétben.
- A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegeknek gumióvszert kell alkalmazniuk a Xolremdi-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés leállítása után még legalább három hétig.
- A Xolremdi-kezelést abba kell hagyni, ha a beteg terhességet tervez, vagy teherbe esett.
- A készítmény csomagolásában betegkártya található, és az egészségügyi szakembernek a kezelés elkezdése előtt minden fogamzóképes nő és fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfi betegek számára tájékoztatást kell adnia a kártya céljáról és fontosságáról.
- Terhesség észlelése esetén megfelelő intézkedéseket kell tenni, és a betegnek egy specializáltól megfelelő tanácsadásban kell részesülnie a lehetséges teendőkről.

#### **Betegeknek szóló tájékoztató csomag:**

- betegtájékoztató
- betegkártya

- **Betegkártya:**

- Figyelmeztetés arról, hogy terhesség esetén ne szedjék a Xolremdi-t. A Xolremdi kockázatot jelent a születendő gyermekre.
- Utasítások arra vonatkozóan, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert (pl. két barrierelvű módszert) kell alkalmazni a fogamzóképes nőknek a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó dózis bevitelét követő három hétben.
- Utasítások a férfi betegeknek arra vonatkozóan, hogy ha a partnerük a fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó dózis bevitelét követő három hétben.
- Utasítások arra vonatkozóan, hogy a terhesség gyanúja esetén azonnal megfelelő egészségügyi szakemberhez kell fordulni.
- Utasítások arra vonatkozóan, hogy további információkért és iránymutatásért el kell olvasni a betegtájékoztatót.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14.cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): a mavorixafor hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának vizsgálatára WHIM-szindróma (szemölcsök, hipogammaglobulinémia, fertőzések és myelokathexis) kezelésében, a keringő érett neutrofilek és limfociták számának növelésére a legalább 12 éves betegeknél, amelynek érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának le kell folytatnia egy beavatkozással nem járó vizsgálatot egy olyan regiszteren, amelyben a betegekkel kapcsolatban gyűjtik mind a biztonságossági, mind a hatékonysági végpontokat, és be kell nyújtania az eredményeket.	Évente (az éves újraértékelés keretében)
A mavorixafor biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozása érdekében a legalább 12 éves betegek WHIM-szindrómájának (szemölcsök, hipogammaglobulinémia, fertőzések és myelokathexis) kezelésében, a keringő érett neutrofilek és limfociták számának növelése érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente frissítenie kell a mavorixafor biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatos új információkat.	Évente (az éves újraértékelés keretében)

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xolremdi 100 mg kemény kapszula  
mavorixafor

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg mavorixafort tartalmaz kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kemény kapszula  
90 kemény kapszula  
120 kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
Felbontás után 45 napon belül felhasználandó.  
Felbontás dátuma:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH  
Hohenstaufengasse 9/DG  
1010 Bécs, Ausztria

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2017/001 60 kemény kapszula  
EU/1/26/2017/002 90 kemény kapszula  
EU/1/26/2017/003 120 kemény kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Xolremdi

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xolremdi 100 mg kemény kapszula  
mavorixafor

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg mavorixafort tartalmaz kemény kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kemény kapszula  
90 kemény kapszula  
120 kemény kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
Felbontás után 45 napon belül felhasználandó.

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2017/001 60 kemény kapszula  
EU/1/26/2017/002 90 kemény kapszula  
EU/1/26/2017/003 120 kemény kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A BETEGKÁRTYÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Betegkártya a Xolremdi-hez (mavorixafor)

### TERHESSÉG ÉS FOGAMZÁSGÁTLÁS

Ez a kártya fontos információkat tartalmaz a Xolremdi-vel kapcsolatban.

- Ne szedje a Xolremdi-t, ha terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, mivel a gyógyszer károsíthatja a születendő gyermekét.
- Ha Ön fogamzóképes nő, nagy hatékonyságú fogamzásgátlást (pl. két barrierelvű módszert) kell alkalmaznia a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követő három hétben.
- Ha Ön férfi és a partnere fogamzóképes nő, gumióvszert kell alkalmaznia a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követő három hétben.
- Ha Ön vagy partnere úgy gondolja, fennállhat a terhesség, azonnal forduljon a kezelőorvosához.

Olvassa el figyelmesen a betegtájékoztatót is, mert az fontos információkat tartalmaz.

Ha kérdései vannak a Xolremdi-vel kapcsolatban, forduljon a kezelőorvosához.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Xolremdi 100 mg kemény kapszula mavorixafor

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- A csomagolásban található egy betegkártya, amit gondosan el kell olvasnia.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xolremdi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xolremdi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xolremdi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xolremdi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Xolremdi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xolremdi hatóanyaga a mavorixafor. A mavorixafor az immunstimulánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Xolremdi-t a WHIM-szindróma (szemölcsök, hipogammaglobulinémia, fertőzések és myelokathexis) kezelésére alkalmazzák legalább 12 éves betegeknél.

A hipogammaglobulinémia olyan betegség, amelyben az antitestek szintje alacsony. A myelokathexis olyan betegség, amelyben a szervezet nem képes érett vörsejteket felszabadítani a csontvelőből.

A WHIM-szindróma egy örökletes rendellenesség, amelyet a beteg génjeiben bekövetkező mutációk (változások) okoznak, amelyek befolyásolják az immunrendszert, megnehezítve a szervezet számára a fertőzések leküzdését. A Xolremdi-t a *CXCR4* gén megváltozása által okozott WHIM-szindrómában szenvedő betegeknél alkalmazzák.

A Xolremdi hatóanyaga, a mavorixafor, az immunsejtek csontvelőből a véráramba történő mozgásának fokozásával fejti ki hatását. A WHIM-szindrómában szenvedő betegeknél a vérben lévő immunsejtek számának növekedése csökkenti a fertőzés kockázatát.

#### 2. Tudnivalók a Xolremdi szedése előtt

##### Ne szedje a Xolremdi-t:

- ha allergiás a mavorixaforra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha terhes;

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyeket a szervezetben egy CYP2D6 nevű májenzim (fehérje) bont le, például az alábbi gyógyszerek:
  - o köhögéscsillapítók (például kodein, dextrometorfán);
  - o fájdalomcsillapítók (például kodein, tramadol).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xolremdi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermekvállalást tervez;
- Önnél a QTc-megnyúlás (a szív rendellenes elektromos aktivitása, amely befolyásolja a szívritmust) kockázati tényezői vannak jelen, például:
  - o alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia);
  - o pangásos szívelégtelenség (amikor a szív nem pumpálja a vért olyan jól, ahogy kellene);
  - o hosszú QT-szindróma (egy olyan szívritmuszavar, amely gyors, kaotikus szívverést okoz), vagy olyan gyógyszereket szed, amelyek megnyúlhatják a QTc-intervallumot, vagy amelyek növelik a Xolremdi szintjét a vérben (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Xolremdi”).

Ez növelheti a szív elektromos aktivitását befolyásoló súlyos mellékhatások, például a *torsades de pointes* (életveszélyes ritmuszavarral járó rendellenes elektromos aktivitás a szívben), a súlyos aritmiák (rendellenes vagy szabálytalan szívverés) és a hirtelen halál kockázatát. Ebben az esetben orvosa korrigálni fogja a QTc-megnyúlás módosítható kockázati tényezőit, és a Xolremdi-kezelés előtt és alatt ellenőrzi a szíve elektromos aktivitását, és dönthet úgy, hogy kisebb adagot ad Önnek, vagy azt tanácsolhatja, hogy ne szedje a Xolremdi-t.

### Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 12 év alatti gyermekeknek. Ezt a betegcsoportot nem vizsgálták.

Ne adja ezt a gyógyszert 2 és 11 év közötti gyermekeknek, mert nem ismert, hogy biztonságos-e. Ne adja ezt a gyógyszert 2 év alatti gyermekeknek, mivel fejlődési rendellenességeket okozhat.

### Egyéb gyógyszerek és a Xolremdi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Bizonyos gyógyszereket és táplálékkiegészítőket **nem szabad Xolremdi-vel együtt szedni**, mivel ezek csökkenthetik a Xolremdi hatékonyságát azáltal, hogy csökkentik a Xolremdi mennyiségét a vérben. A Xolremdi szedése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- szorongás és depresszió kezelésére (**közönséges orbáncfű**);
- rosszindulatú betegség kezelésére (például **apalutamid, enzalutamid, mitotán**);
- görcsrohamok és egyéb betegségek kezelésére (például **karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál**);
- fertőzések kezelésére (**rifampicin**, csak legalább 5 napig történő alkalmazás esetén).

A következő gyógyszerek növelhetik a Xolremdi mellékhatásainak kockázatát azáltal, hogy növelik a Xolremdi mennyiségét a vérben:

- gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol**);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok (például **klaritromicin, eritromicin**);
- depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **nefazodon**);
- szívbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **amiodaron, diltiazem, verapamil**).

A Xolremdi fokozhatja a következő gyógyszerek mellékhatásait azáltal, hogy növeli ezen gyógyszerek mennyiségét a vérben:

- allergia kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **fexofenadin**);
- vérképzőszervi betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **dabigatrán-etexilát, edoxabán**);

- vírusfertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **telaprevir**);
- HIV-fertőzés és AIDS kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **atazanavir**);
- rosszindulatú betegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **ribociklib, ceritinib, everolimusz**);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok (például **telitromicin**);
- szorongás vagy alvászavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **midazolám, alprazolám**);
- egy szívbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer (**digoxin**).

A Xolremdi csökkentheti az alábbi gyógyszer hatásosságát azáltal, hogy csökkenti ezen gyógyszerek mennyiségét a vérben:

- **metformin**, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer.

Az alábbi gyógyszerek a Xolremdi-vel együtt alkalmazva fokozhatják az olyan súlyos kimenetelű mellékhatások kockázatát, amelyek a szív elektromos aktivitását érintik:

- a szabálytalan szívritmus kezelésére szolgáló gyógyszerek (például **amiodaron, dizopiramid, prokainamid**);
- más gyógyszerek, amelyek befolyásolják a szív elektromos aktivitását (például **klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloxacín, levofloxacín, azitromicin, haloperidol, metadon, moxifloxacín, bepridil, pimozid és intravénásan adott ondanszetrón**).

Ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi szedni a Xolremdi-t.

#### **Az étel és az ital hatása a Xolremdi-re**

Kerülje a grépfrútot tartalmazó termékek fogyasztását, mivel a grépfrút növelheti a Xolremdi mellékhatásainak kockázatát.

#### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha terhes, mivel várhatóan káros a magzatra. A kezelés megkezdése előtt negatív terhességi teszttel kell rendelkeznie.

Terhesség alatti alkalmazásáról kevés adat áll rendelkezésre vagy egyáltalán nincs adat. A hatásmechanizmusa alapján ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot.

#### Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A Xolremdi csomagolásában található egy betegkártya, amit gondosan el kell olvasnia.

Ha Ön fogamzóképes nő, a Xolremdi-kezelés alatt és az utolsó adagot követő három hétben nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmaznia (pl. két barrierelvű módszert - óvszer és pesszárrium). Kezelőorvosa tanácsot tud adni a megfelelő fogamzásgátló módszerekről. Ha a kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Férfiként óvszert kell használnia, ha fogamzóképes női partnerrel folytat szexuális kapcsolatot a Xolremdi szedése alatt és az utolsó adag bevitelét követő három hétig. Tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha partnere teherbe esik.

#### Szoptatás

A Xolremdi-t nem vizsgálták szoptató nőknél. Nem ismert, hogy a Xolremdi hatóanyaga átjut-e az anyatejbe. A csecsemőre vonatkozó kockázatot nem lehet kizárni.

Ha szoptat, vagy szoptatni tervez, a gyógyszer szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Xolremdi-kezelés lehetséges kockázatait a szoptatás alatt.

### Termékenység

Nincsenek emberi adatok a Xolremdi férfi vagy női termékenységre gyakorolt hatásáról. Állatkísérletek alapján a Xolremdi csökkentheti a férfiak termékenységét. A kezelés megkezdése előtt konzultálnia kell erről kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Xolremdi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha szédülést vagy ájulást tapasztal, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

### **A Xolremdi nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Xolremdi-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Xolremdi ajánlott adagja:

- **50 kg-nál nagyobb** testsúlyú betegek esetén: 400 mg (négy 100 mg-os kapszula) szájon át alkalmazva, legalább 30 perccel reggeli előtt, éhgyomorral, éjszakai koplalást követően.
- **50 kg-os vagy annál kisebb** testsúlyú betegek esetén: 300 mg (három 100 mg-os kapszula) szájon át alkalmazva, legalább 30 perccel reggeli előtt, éhgyomorral, éjszakai koplalást követően.

Kezelőorvosa kisebb adagot javasolhat, ha más olyan gyógyszereket szed, amelyek súlyos mellékhatásokat okozhatnak a Xolremdi-vel együtt szedve.

A Xolremdi kapszulákat egészben kell lenyelni, nem szabad kinyitni, összetörni vagy szétrágni.

### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

A Xolremdi 12 éves és idősebb betegek számára javallt.

Ne adja ezt a gyógyszert 2 és 11 év közötti gyermekeknek, mert nem ismert, hogy biztonságos-e.

Ne adja ezt a gyógyszert 2 év alatti gyermekeknek, mivel fejlődési rendellenességeket okozhat.

### **Ha az előírtnál több Xolremdi-t vett be**

Ha véletlenül több Xolremdi-t vett be az előírtnál, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

### **Ha elfelejtette bevenni a Xolremdi-t**

Ha elfelejtette bevenni ezt a gyógyszert reggel, hagyja ki az aznapi adagot, és vegye be a következő adagot másnap reggel a tervezett időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Xolremdi szedését**

Kezelőorvosának kell meghatároznia, hogy mennyi ideig kell szednie a Xolremdi-t, és mikor hagyható abba a kezelés. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg orvosa ezt nem tanácsolja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- hányinger;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar (diszpepszia);
- hasmenés;
- hányás;
- fejfájás;
- kiütés, beleértve a kis, lapos, elszíneződött foltokkal járó kiütést, viszkető bőrkiütést és kis, kiemelkedő dudorokkal járó kiütést.

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- szédülés;
- ájulás;
- orrvérzés;
- száraz bőr;
- vörös, hámló foltok a bőrön, viszketéssel és kellemetlen érzéssel (pikkelysömörhöz hasonló dermatitisz).

#### Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére** is bejelentheti az **V. függelékben** található **elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### 5. Hogyan kell a Xolremdi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.

Az üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az üveg első felbontása után a gyógyszert 45 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

#### 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

##### Mit tartalmaz a Xolremdi?

- A készítmény hatóanyaga a mavorixafor. 100 mg mavorixafort tartalmaz kemény kapszulánként.

- Egyéb összetevők:  
kapszulatöltet: vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), kroszkarmellóz-nátrium (E468), kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát (E3431 (ii)), mikrokristályos cellulóz (E460(i)), nátrium-lauril-szulfát és nátrium-sztearil-fumarát. Lásd 2. pont „A Xolremdi nátriumot tartalmaz”.  
kapszulahéj: indigotin (E132), zselatin (E441) és titán-dioxid (E171).  
nyomdafesték: tömény ammóniaoldat (E527), fekete vas-oxid (E172), izopropil-alkohol, n-butil-alkohol, propilén-glikol (E1520) és sellakmáz etanolban (E904).

### **Milyen a Xolremdi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Xolremdi átlátszatlan kemény zselatin kapszula, a kapszulahéj alsó része fehér, a felső része világoskék. A fehér részen fekete tintával „100 mg” felirat, a világoskék részen fekete tintával „MX4” felirat található.

A Xolremdi nagy sűrűségű polietilénből készült, kerek, fehér üvegben kapható, gyermekbiztos csavaros kupakkal, beépített nedvszívóval és címkével. Az üveg 60, 90 vagy 120 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH  
Hohenstaufengasse 9/DG  
1010 Bécs  
Ausztria

### **Gyártó**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Németország

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan a betegség ritka előfordulása miatt, nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján érhető el.

<https://www.ema.europa.eu>.

#### **IV. MELLÉKLET**

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI  
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL  
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

**Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:**

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.