

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Xolremdi 100 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af mavorixafori.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Ógegnsæ hörð gelatínhylki af stærð 1 (lengd u.þ.b. 19,4 mm) með hvítum bol og ljósbláu loki. Á hvíta hylkisbolinn er letrað „100 mg“ með svörtu bleki og á ljósbláa hylkislokið er letrað „MX4“ með svörtu bleki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Xolremdi er ætlað sjúklingum 12 ára og eldri til meðferðar við WHIM-heilkenni (vörtum, gammaglóbúlínlækkun, sýkingum og óeðlilegri söfnun hvítra blóðkorna í beinmerg (myelokathexis)) til að fjölga þroskuðum daufkyrningum og eitifrumum í blóðrásinni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu sérfræðilæknar með reynslu af greiningu eða meðferð við ónæmisskortu skulu hefja meðferðina.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er:

- Þyngd yfir 50 kg: 400 mg (fjögur 100 mg hylki) til inntöku einu sinni á dag á fastandi maga eftir næturföstu og að minnsta kosti 30 mínútum fyrir mat.
- Þyngd 50 kg eða minni: 300 mg (þrjú 100 mg hylki) til inntöku einu sinni á dag á fastandi maga eftir næturföstu og að minnsta kosti 30 mínútum fyrir mat.

#### *Skammtur gleymist*

Ef skammtur gleymist skal taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Sjúklingurinn ætti ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist að taka.

#### *Skammtabreytingar*

#### Samhliða notkun Xolremdi og öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-hemla

Við notkun samhliða öflugum CYP3A4-hemli skal minnka sólarhringskammtinn í 200 mg.

Þegar Xolremdi er notað samhliða miðlungsöflugum CYP3A4-hemli skal fylgjast oftari með aukaverkunum þess sem geta tengst aukinni útsetningu fyrir mavorixafori (sjá kafla 4.5) og minnka skal sólarhringsskammt Xolremdi í 100 mg þrepum, eftir því sem er klínískt nauðsynlegt, en ekki í lægri skammt en 200 mg.

#### Samhliða notkun Xolremdi og P-gp-hemla

Þegar Xolremdi er notað samhliða P-gp-hemli skal fylgjast oftari með aukaverkunum þess sem geta tengst aukinni útsetningu fyrir mavorixafori (sjá kafla 4.5) og minnka skal sólarhringsskammt Xolremdi í 100 mg þrepum, eftir því sem er klínískt nauðsynlegt, en ekki í lægri skammt en 200 mg.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Hætta á lengingu leiðréttis QT-bils*

Hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir lengingu leiðréttis QT-bils og/eða við samhliða notkun með lyfjum sem vitað er að geta lengt leiðrétt QT-bil, þarf að meta og fylgjast með leiðréttu QT-bili (sjá kafla 4.4). Ef minnka þarf skammta skal minnka sólarhringsskammt í 100 mg skrefum, en ekki í lægri skammt en 200 mg. Hugsanlega getur verið nauðsynlegt að hætta notkun Xolremdi (sjá kafla 4.4).

##### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga 65 ára og eldri.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xolremdi hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15 til minna en 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (kreatínínúthreinsun minni en 15 ml/mín.). Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi Xolremdi. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín., þar með talið hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xolremdi hjá sjúklingum með í meðallagi til verulega skerðingu á starfsemi lifrar (Child-Pugh stig  $\geq 7$ ). Notkun Xolremdi er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með í meðallagi til verulega skerðingu á starfsemi lifrar. Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með væga skerðingu á starfsemi lifrar.

#### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Xolremdi hjá börnum á aldrinum 2 til 11 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki má nota Xolremdi fyrir börn yngri en 2 ára þar sem útsetning fyrir mavorixafori getur valdið skertum þroska (sjá kafla 5.3).

#### Lyfjagjöf

Xolremdi er ætlað til inntöku.

Taka skal hylkið á fastandi maga eftir næturföstu og að minnsta kosti 30 mínútum fyrir mat (Sjá kafla 5.2).

Hylkin á að gleypa heil og þau má ekki opna, brjóta eða tyggja til að tryggja virkni og stöðugleika lyfsins.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun með lyfjum sem eru mjög háð CYP2D6 til úthreinsunar (t.d. dextrómetorfan, kódein, tramadol) (sjá kafla 4.5).

Á meðgöngu (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.3).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Eiturverkanir á æxlun

Miðað við verkunarhátt mavorixafora getur það haft skaðleg áhrif á fóstur þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 4.3, 4.6 og 5.3).

Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir verða að taka þungunarpróf til að útiloka þungun áður en meðferð með Xolremdi hefst. Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir verða að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda vörn) meðan á meðferð með Xolremdi stendur og í þrjár vikur eftir að síðasti skammturinn er tekinn (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka sem geta orðið þungaðir skulu nota smokka við samfarir á meðan þeir taka Xolremdi og í að minnsta kosti þrjár vikur eftir að meðferð lýkur.

Ef kona sem er þunguð verður útsett fyrir mavorixafori á hún að hafa tafarlaust samband við lækni og hætta meðferð með mavorixafori.

Til að aðstoða heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga við að lágmarka hugsanlega hættu á eiturverkunum á fósturvísu og fóstur verður leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsfólk dreift til þeirra heilbrigðisstarfsmanna sem hafa reynslu af meðferð WHIM-heilkennis og sjúklingakort fylgir með pakkningu lyfsins.

##### Lenging leiðréttis QT-bils

Mavorixafor veldur þéttniháðri lengingu á leiðréttu QT-bili (sjá kafla 5.1). Samhliða notkun Xolremdi og annarra lyfja sem lengja leiðrétt QT-bil getur leitt til meiri lengingar á leiðréttu QT-bili og aukaverkana sem tengjast lengingu á leiðréttu QT-bili, þar á meðal margbreytilegs sleglahraðtakts (torsade de pointes), annarra alvarlegra takttruflana og skyndidauða.

Leiðréttu skal alla breytanlega áhættuþætti fyrir lengingu á leiðréttu QT-bili og meta skal leiðrétt QT-bil í upphafi meðferðar og fylgjast með því meðan á meðferð stendur eftir því sem klínískt tilefni er til hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir lengingu á leiðréttu QT-bili (t.d. hjartabilun, lenging á QT-bili, kalíumlækkun í blóði) eða sem fá samhliða lyf sem auka útsetningu fyrir mavorixafori og/eða virkum efnum sem vitað er að geta lengt leiðrétt QT-bil. Hugsanlega getur verið nauðsynlegt að minnka skammta (sjá kafla 4.2) eða hætta notkun Xolremdi.

##### Sjúklingar án staðfesta CXCR4-genaafbrigða

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Xolremdi hjá sjúklingum með WHIM-heilkenni sem bera ekki sjúkdómsvaldandi CXCR4-afbrigði.

##### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Upplýsingar um milliverkanir Xolremdi við önnur lyf sem eru hugsanlega notuð samhliða eru teknar saman í töflu 1, töflu 2 og töflu 3.

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

**Tafla 1: Áhrif Xolremdi á önnur lyf (listinn er ekki tæmandi)**

| Lyf eftir meðferðarsviðum  | Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftall (90% öryggisbil) fyrir AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a</sup>         | Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Xolremdi   |
|--|--|---|
| <b>CYP2D6-hvarfefni</b>  |  |   |
| t.d. dextrómetorfan, kódein, tramadol  | <i>Dextrómetorfan</i> <sup>b</sup><br>↑ $C_{max}$ 6,5-falt (5,1 til 8,3)<br>↑ AUC 9-falt (6,5 til 12,3). | Mavorixafor er CYP2D6-hemill. Ekki má nota Xolremdi samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP2D6 hvað varðar úthreinsun (sjá kafla 4.3). Eftir að meðferð með mavorixafori er hætt geta hamlandi áhrif á CYP2D6 verið viðvarandi; íhuga skal útskolunartímabil sem er um það bil 30 dagar (samsvarar 9 helmingunartímum) áður en meðferð með lyfjum sem eru mjög háð CYP2D6 til úthreinsunar er hafin. |
| <b>CYP3A4-hvarfefni</b>  |  |   |
| t.d. midazolam, alprazolam, everolimus, telitromycin, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir. | <i>Midazolam</i> <sup>b</sup><br>↑ $C_{max}$ 1,1-falt (1,0 til 1,3)<br>↑ AUC 1,7-falt (1,4 til 2,1).     | Mavorixafor er CYP3A4-hemill. Þegar lyfið er notað samhliða CYP3A4-hvarfefnum, þar sem lágmarksstyrkur hvarfefna getur leitt til alvarlegra aukaverkana, ætti að fylgjast oftast með aukaverkunum tengdum CYP3A4-hvarfefnum.  |
| <b>P-gp hvarfefni</b>  |  |   |
| digoxín  | <i>Digoxín</i> <sup>c</sup><br>↑ $C_{max}$ 1,5-falt (1,3 til 1,8)<br>↑ AUC 1,6-falt (1,4 til 1,9).       | Þegar Xolremdi er notað samhliða digoxíni skal mæla þéttni digoxíns í sermi áður en samhliða notkun Xolremdi er hafin og fylgjast áfram með þéttni digoxíns í sermi eins og ráðlagt er í samantekt á eiginleikum digoxíns.  |
| <u>Önnur P-gp hvarfefni</u><br>t.d. dabigatran, etexilat, edoxaban, fexófenadín                      | Milliverkanir ekki rannsakaðar.  | Þegar Xolremdi er notað samhliða öðrum P-gp hvarfefnum, þar sem lágmarksstyrkur hvarfefna getur leitt til alvarlegra aukaverkana, ætti að fylgjast oftast með aukaverkunum tengdum P-gp hvarfefnum.   |
| <b>OCT2/MATE1-hvarfefni</b>  |  |   |
| metformín  | <i>Metformín</i> <sup>d</sup><br>↓ $C_{max}$ um 35% (17 til 49%)<br>↓ AUC um 35% (20 til 47%)            | Hafa skal eftirlit með stjórn á blóðsykri og aðlaga skammtinn af metformíni eftir þörfum. Mavorixafor getur dregið úr meðalgildi $C_{max}$ og AUC metformíns, sem getur dregið úr virkni metformíns. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er óþekktur.   |

<sup>a</sup>Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar á heilbrigðum einstaklingum.

<sup>b</sup>Samhliða notkun með Xolremdi 400 mg

<sup>c</sup>Samhliða notkun staks skammts til inntöku af blöndu hvarfefna flutningspróteina sem inniheldur 0,25 mg af digoxíni og Xolremdi í jafnvægisskammti (400 mg/dag).

<sup>d</sup>Samhliða notkun staks skammts til inntöku af blöndu hvarfefna flutningspróteina sem inniheldur 10 mg af metformíni og Xolremdi í jafnvægisskammti (400 mg/dag).

**Tafla 2: Áhrif annarra lyfja á Xolremdi (listinn er ekki tæmandi)**

| Lyf eftir meðferðarsviðum   | Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a</sup>  | Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Xolremdi  |
|---|--|--|
| <b>CYP3A4-virkjar</b>   |  |  |
| t.d. apalútamíð, carbamazepín, enzalútamíð, mítotan, fenýtoín, rifampicín, fenóbarbital, jóhannesarjurt | Milliverkanir ekki rannsakaðar.<br><br><i>Áætlað:</i><br>↓ Mavorixafor $C_{max}$<br>↓ Mavorixafor AUC  | Mavorixafor er CYP3A4-hvarfefni. Búist er við að samhliða notkun öflugs CYP3A4-virkis lækki þéttni mavorixafors, sem getur dregið úr meðferðaráhrifum Xolremdi. Samhliða notkun er ekki ráðlögð.   |
| <b>Öflugir eða meðalöflugir CYP3A4-hemlar</b>   |  |  |
| t.d. ítrakónazól, amíóðarón, diltíazem, flúkónazól, ketókónazól, klaritrómýcín, erýtrómýcín, nefazódón. | <i>Ítrakónazól</i> <sup>b</sup><br>↑ Um það bil 2-föld útsetning fyrir mavorixafor<br><br><i>Áætlað:</i><br>↑ Mavorixafor $C_{max}$<br>↑ Mavorixafor AUC | Mavorixafor er CYP3A4-hvarfefni. Búast má við að samhliða notkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-hemla auki útsetningu fyrir mavorixafori og geti aukið hættu á aukaverkunum.<br><br>Þegar Xolremdi er notað samhliða öflugum CYP3A4-hemli ætti að minnka sólarhringsskammtinn í 200 mg. (sjá kafla 4.2).<br>Þegar Xolremdi er notað með miðlungsöflugum CYP3A4-hemli skal fylgjast oftast með aukaverkunum og minnka sólarhringsskammtinn í 100 mg þrepum, <i>eftir því sem er klínískt nauðsynlegt</i> , en ekki í lægri skammt en 200 mg (sjá kafla 4.2). |
| <b>P-gp-hemlar</b>  |  |  |
| ítrakónazól (200 mg), verapamíl   | <i>Ítrakónazól</i> <sup>b</sup><br>↑ Um það bil 2-föld útsetning fyrir mavorixafor<br><br><i>Áætlað:</i><br>↑ Mavorixafor $C_{max}$<br>↑ Mavorixafor AUC | Mavorixafor er P-gp hvarfefni. Þegar Xolremdi er notað samhliða P-gp-hemlum skal fylgjast oftast með aukaverkunum Xolremdi sem geta tengst aukinni útsetningu fyrir mavorixafori og minnka skal sólarhringsskammt Xolremdi í 100 mg þrepum, <i>eftir því sem er klínískt nauðsynlegt</i> , en ekki í lægri skammt en 200 mg (sjá kafla 4.2).   |

<sup>a</sup>Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar á heilbrigðum einstaklingum.

<sup>b</sup>Samhliða notkun Xolremdi 200 mg og 200 mg ítrakónazóls.

**Tafla 3: Milliverkanir lyfja við taktruflunum og annarra lyfja sem geta lengt QT-bilið**

| Lyf eftir meðferðarsviðum   | Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> | Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Xolremdi  |
|---|--|--|
| <p>Lyf við taktruflunum (þar með talið, en ekki takmarkað við, amíódarón, dísópyramíð, prókaínamíð, kínidín og sótalól)</p> <p>Önnur lyf sem vitað er að lengja QT-bilið (þar með talið, en ekki takmarkað við, klórókín, halófantrín, klarítrómýsín, síprófloxasín, levófloxasín, azítromýsín, halóperídól, metadón, moxífloxasín, beprídíl, pímosíð og ondansetrón í bláæð)</p> | <p>Milliverkanir ekki rannsakaðar.</p> <p>Búist við lengingu á leiðréttu QT-bili</p>               | <p>Xolremdi veldur styrkháðri lengingu á leiðréttu QT-bili. Samhliða notkun Xolremdi með öðrum lyfjum sem tengjast lengingu á leiðréttu QT-bili getur leitt til lengingar á leiðréttu QT-bili (sjá kafla 4.4 og 5.1).</p> <p>Við samhliða notkun með lyfjum sem vitað er að geta lengt leiðrétt QT-bil, þarf að meta og fylgjast með leiðréttu QT-bili (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ef minnka þarf skammta skal minnka sólarhringskammt í 100 mg skrefum, en ekki í lægri skammt en 200 mg. Hugsanlega getur verið nauðsynlegt að hætta notkun Xolremdi (sjá kafla 4.2 og 4.4).</p> |

### Matur

Ráðleggja skal sjúklingum að forðast að borða eða drekka matvæli sem innihalda greipaldin þar sem greipaldin er öflugur CYP3A4-hemill og getur aukið hættu á aukaverkunum af völdum Xolremdi.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir og stunda athafnir sem geta leitt til þungunar verða að taka þungunarpróf til að útiloka þungun áður en meðferð með Xolremdi hefst. Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir verða að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda vörn) meðan á meðferð með Xolremdi stendur og í þrjár vikur eftir að síðasti skammturinn er tekinn (sjá kafla 4.4).

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka sem geta orðið þungaðir skulu nota smokka við samfarir á meðan þeir taka Xolremdi og í að minnsta kosti þrjár vikur eftir að meðferð lýkur.

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mavorixafora hjá þunguðum konum.

Miðað við verkunarhátt mavorixafora getur það haft skaðleg áhrif á fóstur þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Xolremdi á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þunguð kona er útsett fyrir mavorixafor skal hafa tafarlaust samband við lækni og hætta meðferð með mavorixafor.

#### Brjóstgjöf

Mavorixafor hefur ekki verið rannsakað hjá konum með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort mavorixafor/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki manna og dýra.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með Xolremdi fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að síðasti skammtur er tekinn eða hætta meðferð með Xolremdi.

### Frjósemi

Áhrif mavorixafora á frjósemi manna eru ekki þekkt. Áhrif mavorixafora á frjósemi karla og kvenna voru ekki rannsökuð í sérstökum rannsóknum á eiturverkunum á æxlun. Í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram breytingar á eistum í einni rannsókn þar sem meðferð var hafin hjá ungum hundum fyrir kynþroska. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir karlkyns sjúklinga er ekki þekkt (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Xolremdi getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar ef þeir finna fyrir aukaverkunum frá taugakerfi.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggisgögnin sem lýst er hér að neðan lýsa útsetningu hjá 38 sjúklingum með WHIM-heilkenni sem fengu meðferð með mavorixafori, með meðferðartíma á bilinu minna en 6 mánuði (7 sjúklingar) til 4 ár (7 sjúklingar), með miðgildi tímalengdar útsetningar 2 ár. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram, af hvaða stigi sem var, voru áhrif á meltingarfæri [ógleði (21,1%), niðurgangur (18,4%), uppköst (13,2%), meltingartruflanir (10,5%), kviðverkir (10,5%)], útbrot (13,2%) og höfuðverkur (10,5%).

Áhrif á meltingarfæri geta komið fram eftir að meðferð með Xolremdi er hafin; þessi viðbrögð hverfa yfirleitt á fyrstu 3 mánuðunum jafnvel þótt meðferð með Xolremdi sé haldið áfram.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með mavorixafori eru taldar upp hér að neðan í töflu 4. Þar á meðal voru tvær klínískar rannsóknir þar sem 38 sjúklingar með WHIM-heilkenni fengu meðferð með mavorixafori.

Aukaverkanirnar eru taldar upp í töflu 4 samkvæmt flokkun MedDRA eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 4: Aukaverkanir**

| Líffæraflokkur                    | Aukaverkun    | Tíðni         |
|-----------------------------------|---------------|---------------|
| Taugakerfi                        | Höfuðverkur   | Mjög algengar |
|                                   | Sundl         | Algengar      |
|                                   | Yfirlið       | Algengar      |
| Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti | Blóðnasir     | Algengar      |
| Meltingarfæri                     | Ógleði        | Mjög algengar |
|                                   | Niðurgangur   | Mjög algengar |
|                                   | Meltingarónot | Mjög algengar |
|                                   | Kviðverkur    | Mjög algengar |
|                                   | Uppköst       | Mjög algengar |

| Líffæraflokkur  | Aukaverkun               | Tíðni         |
|-----------------|--------------------------|---------------|
| Húð og undirhúð | Útbrot*                  | Mjög algengar |
|                 | Húðþurrkur               | Algengar      |
|                 | Húðbólga sem líkist sóra | Algengar      |

\*eftirfarandi flokkar innihalda eftirfarandi MedDRA-heiti:

Útbrot: dröfnuútbrot, kláðaútbrot, örðuútbrot

## Börn

Í 3. stigs lykilrannsókninni X4P-001-103 voru 7 af 14 sjúklingum sem fengu meðferð með mavorixafori á aldrinum 12 til <18 ára. Engir sjúklingar í 2. stigs rannsókninni X4P-001-MKKA voru yngri en 18 ára.

Öryggissnið hjá sjúklingum á aldrinum 12 til <18 ára var svipað og hjá heildarþýðinu, þ.m.t. fullorðnum og unglíngum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekki er til neitt sérstakt mót efni eða meðferðarúræði til að flýta fyrir brotthvarfi mavorixaforis. Ef ofskömmun á sér stað er ráðlagt að hætta meðferð og hefja stuðningsmeðferð við einkennum eftir því sem á klínískt við.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, önnur ónæmisörvandi lyf, ATC-flokkur: L03AX24

#### Verkunarháttur

Mavorixafor er blokki CXC-efnatogaviðtaka 4 (CXCR4) sem hindrar bindingu CXCR4-bindilsins, strómaafleidds þáttar-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ )/CXC-efnatogabindils 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 gegnir hlutverki í flutningi og ratvísi hvítra blóðkorna til og frá beinmergshólfinu. Aukin virkni stökkbreytinga í CXCR4-víðtakageninu sem á sér stað hjá sjúklingum með WHIM-heilkenni leiðir til aukinnar svörunar við CXCL12 og varðveislu hvítra blóðkorna í beinmerg (myelokathexis). Mavorixafor hamlar svörun við CXCL12 bæði í villigerðar og stökkbreyttum CXCR4-afbrigðum sem tengjast WHIM-heilkenni. Meðferð með mavorixafor leiðir til aukinnar losunar daufkyrninga og eitilfrumna og einkjörnunga úr beinmerg í blóðrásina.

#### Lyfhrif

Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) og heildarfjöldi eitilfrumna (ALC) náði hámarki 4 klst. eftir skammtagjöf Xolremdi og náði aftur upphafsgildi innan 24 klst. eftir skammtagjöf. Við gjöf 50 mg skammta af mavorixafori (0,125 sinnum ráðlagður hámarksskammtur) til 400 mg einu sinni á dag tengdist aukin útsetning mavorixaforis í jafnvægi lengri meðaltíma (í klst.) yfir viðmiðunarmörkum heildarfjölda daufkyrninga (TAT<sub>ANC</sub>) sem nam 500 frumum/ $\mu$ l og lengri meðaltíma (í klst.) yfir viðmiðunarmörkum heildarfjölda eitilfrumna (TAT<sub>ALC</sub>) sem nam 1.000 frumum/ $\mu$ l á sólarhring.

## Raflífeðlisfræði hjartans

Í rannsókn á QT-bili var hámarksmeðallenging á leiðréttu QT-bili 15,6 ms (efri mörk 90% öryggisbilsins = 19,8 ms) eftir gjöf 800 mg af Xolremdi (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Sjá kafla 4.4.

## Verkun og öryggi

Xolremdi var metið í tveimur klínískum rannsóknum. Rannsókn X4P-001-103 (kallast framvegis rannsókn 1) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri) með WHIM-heilkenni. Rannsókn X4P-001-MKKA (kallast framvegis rannsókn 2) var opin 2. stigs stuðningsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með WHIM-heilkenni.

### 3. stigs rannsókn (lykilrannsókn)

Mat var lagt á verkun Xolremdi hjá fullorðnum og unglingum á aldrinum 12 til <18 ára með WHIM-heilkenni á 52 vikna slembiraðaða, tvíblinda tímabilinu með samanburði við lyfleysu í rannsókn 1. Allir sjúklingarnir sem voru skráðir í rannsóknina voru með arfgerðarstaðfest afbrigði af CXCR4 í samræmi við WHIM-heilkenni og staðfestan heildarfjölda daufkyrninga  $\leq 400$  frumur/ $\mu$ l. Mavorixafor 400 mg til inntöku var gefið einu sinni á dag hjá fullorðnum og unglingum sem vógu >50 kg og 200 mg einu sinni á dag hjá unglingum sem vógu  $\leq 50$  kg. Sjúklingum var leyft að halda áfram (en ekki hefja) ónæmisglóbúlínmeðferð með sama skammti. Notkun annarra CXCR4-viðtakablokka eða kyningavaxtarþáttar (G-CSF) var ekki leyfð.

Þrjátíu og einum sjúklingi var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort lyfleysu (n = 17) eða mavorixafor (n = 14) einu sinni á dag í 52 vikur. Lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni sjúklinga við upphaf eru sýnd í töflu 5.

**Tafla 5: Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni sjúklinga með WHIM-heilkenni við upphaf rannsókna (rannsókn 1)**

| Lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni                                       | Xolremdi<br>(N = 14) | Lyfleysa<br>(N = 17) |
|---|----------------------|----------------------|
| <b>Lýðfræðilegar upplýsingar</b>  |                      |                      |
| Aldur (ár) meðaltal (staðalfrávik)  | 22,1 (12,20)         | 30,9 (21,25)         |
| Aldurshópur, n (%)  | -                    | -                    |
| 12 til <18 ára  | 7 (50,0)             | 8 (47,1)             |
| $\geq 18$ ára   | 7 (50,0)             | 9 (52,9)             |
| Kyn, n (%)  | -                    | -                    |
| Karl  | 5 (35,7)             | 8 (47,1)             |
| Kona  | 9 (64,3)             | 9 (52,9)             |
| Kynþáttur, n (%)  | -                    | -                    |
| Hvítur  | 13 (93)              | 16 (94)              |
| Asískur   | 0                    | 1 (6)                |
| Annað   | 1 (7)                | 0                    |
| <b>Sjúkdómseinkenni</b>   |                      |                      |
| Notkun ónæmisglóbúlíns í upphafi, n (%)   | -                    | -                    |
| Já  | 6 (42,9)             | 8 (47,1)             |
| Meðaltal heildarfjölda daufkyrninga (ANC) í upphafi (frumur/ $\mu$ l) meðaltal (SD) | 155 (93,8)           | 281 (232,7)          |
| Meðaltal heildarfjölda eitifrumna (ALC) í upphafi (frumur/ $\mu$ l) meðaltal (SD)   | 501 (204,8)          | 563 (199,1)          |

Skammstafanir: SD = staðalfrávik

Athugið: Hlutfallstölur eru reiknaðar út frá fjölda sjúklinga innan hvers einkennis sem nefnara.

Aðalendapunktur verkunar var hækkun á meðaltali heildarfjölda daufkyrninga mæld sem meðaltími (klst.) yfir viðmiðunarmörkum fyrir meðaltal heildarfjölda daufkyrninga (TAT<sub>ANC</sub>) sem námu

500 frumum/ $\mu$ l, sem var metið á 24 klst. tímabili 4 sinnum í allri rannsókninni (á 3 mánaða fresti í 12 mánuði). Á 52 vikna tímabilinu var TAT<sub>ANC</sub> tölfræðilega marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mavorixafori samanborið við lyfleysu. Sjá töflu 6 og mynd 1.

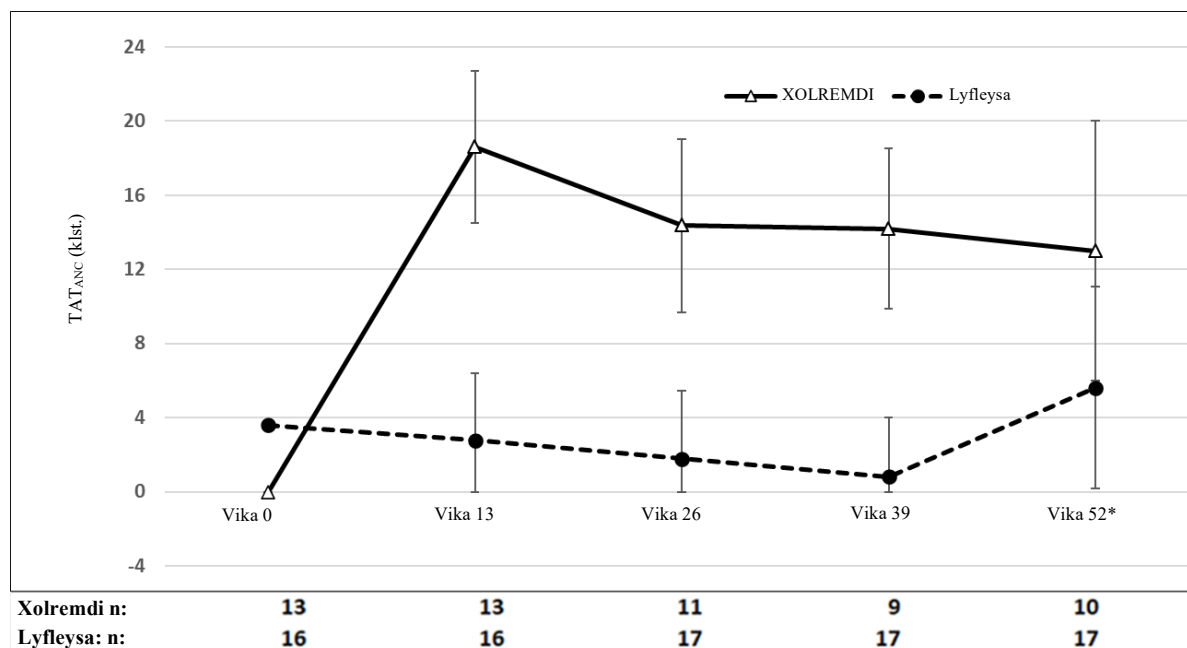
**Tafla 6: Meðaltími (klst.) yfir viðmiðunarmörkum fyrir meðaltal heildarfjölda daufkyrninga (TAT<sub>ANC</sub>) í rannsókn 1**

|  |  | <b>Xolremdi<br/>(n = 14)</b> | <b>Lyfleysa<br/>(n = 17)</b> |
|--|--|------------------------------|------------------------------|
| <b>TAT<sub>ANC</sub> (klukkustundir)</b> |  |                              |                              |
| Upphafsgildi                             | Meðaltal (staðalfrávik)                          | 0,0 (0,0)                    | 3,6 (5,7)                    |
| Heildarniðurstöður<br>MMRM               | Meðaltal minnstu fervika (SE)                    | 15,0 (1,89)                  | 2,8 (1,52)                   |
|  | Meðaltal minnstu fervika 95% CI                  | (11,2; 18,9)                 | (0,0; 5,9)                   |
|  | Munur miðað við lyfleysu:                        |                              |                              |
|  | Munur á meðaltali minnstu fervika (SE)           | 12,30 (2,5)                  | -                            |
|  | Munur á meðaltali minnstu fervika 95% öryggisbil | (7,2; 17,4)                  | -                            |
|  | P-gildi <sup>1</sup>                             | <0,0001                      | -                            |

Skammstafanir: ANC = heildarfjöldi daufkyrninga; CI = öryggisbil; LS = minnstu fervik; MMRM = endurteknar aðgerðir með blönduðum líkönum; SD = staðalfrávik; SE = staðalskekkja; TAT = tími yfir viðmiðunarmörkum 500 frumna/ $\mu$ l.

[1] Niðurstöðurnar eru byggðar á MMRM-greiningu með tíma yfir viðmiðunarmörkum sem háða breytu; meðferð, heimsókn (vikur 13, 26, 39 og 52), meðferð  $\times$  heimsókn, notkun ónæmisglóbúlins (slembiröðuð lagskipting) og upphafstíma yfir viðmiðunarmörkum sem skýribreytur; og sjúkling sem endurtekin slembiáhrif.

**Mynd 1: TAT<sub>ANC</sub> yfir tíma (klst.) (meðaltal minnstu fervika  $\pm$  95% CI) eftir meðferðarhópi (rannsókn 1)**



Skammstafanir: ANC = heildarfjöldi daufkyrninga; CI = öryggisbil; LS = minnstu fervik; TAT = heildartími (klst.) yfir viðmiðunarmörkum (500 frumur/ $\mu$ l) á 24 klst.

\*Í 52. viku fengu 3 af 17 sjúklingum sem fengu lyfleysu mavorixafor áður en þeir fengu TAT-mælingu þegar þeir hófu þátttöku í opna tímabili rannsóknarinnar; einn sjúklingur í mavorixafor-hópnum tók ekki mavorixafor. Öll gögn voru tekin með í greiningunni á meðferðarþýðinu.

Lykilaukaendapunktur verkunar var aukning á heildarfjölda eartilfrumna (ALC) mæld með meðaltíma (klst.) yfir viðmiðunarmörkum meðaltals heildarfjölda eartilfrumna (TAT<sub>ALC</sub>) sem nam 1.000 frumum/ $\mu$ l á 24 klukkustunda tímabili. Á 52 vikna tímabilinu var TAT<sub>ALC</sub> tölfræðilega marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mavorixafori samanborið við lyfleysu. Sjá töflu 7.

**Tafla 7: Meðaltími (klst.) yfir viðmiðunarmörkum meðaltals heildarfjölda eítílfrumna (TAT<sub>ALC</sub>) í rannsókn 1**

|                                  |  | <b>Xolremdi<br/>(n = 14)</b> | <b>Lyfleysa<br/>(n = 17)</b> |
|----------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|
| <b>TAT<sub>ALC</sub> (klst.)</b> |  |                              |                              |
| Upphafsgildi                     | Meðaltal (staðalfrávik)                          | 2,2 (5,07)                   | 2,8 (5,86)                   |
| Heildarniðurstöður<br>MMRM       | Meðaltal minnstu fervika (SE)                    | 15,8 (1,39)                  | 4,6 (1,15)                   |
|                                  | Meðaltal minnstu fervika 95% CI                  | (13,0; 18,7)                 | (2,2; 6,9)                   |
|                                  | Munur miðað við lyfleysu:                        |                              |                              |
|                                  | Munur á meðaltali minnstu fervika (SE)           | 11,3 (1,80)                  | -                            |
|                                  | Munur á meðaltali minnstu fervika 95% öryggisbil | (7,5; 15,0)                  | -                            |
|                                  | P-gildi <sup>1</sup>                             | <0,0001                      | -                            |

Skammstafanir: ANC = heildarfjöldi eítílfrumna; CI = öryggisbil; LS = minnstu fervik; MMRM = endurteknar aðgerðir með blönduðum líkönum; SD = staðalfrávik; SE = staðalskekkja; TAT = tími yfir viðmiðunarmörkum 1.000 frumna/μl.

<sup>[1]</sup> Niðurstöðurnar eru byggðar á MMRM-greiningu með tíma yfir viðmiðunarmörkum sem háða breytu; meðferð, heimsókn (vikur 13, 26, 39 og 52), meðferð × heimsókn, notkun ónæmisglóbúlíns (slembiröðuð lagskipting) og upphafstíma yfir viðmiðunarmörkum sem skýribreytur; og sjúkling sem endurtekin slembiáhrif.

Verkun mavorixafor var metin enn frekar út frá heildarsýkingarstigi og heildarbreytingarstigi vörtu. Meðan á 52 vikna meðferðartímabili stóð var alvarleikavegið heildarsýkingarstig tölulega lægra hjá sjúklingum sem fengu mavorixafor [meðaltal minnstu fervika (SE) 7,41 (2,805)] samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu [meðaltal minnstu fervika (SE) 12,27 (2,443)] með meðalmismun upp á -4,85 [95% öryggisbil (-12,57, 2,86)]. Á sama hátt var árleg sýkingartíðni tölulega lægri hjá sjúklingum sem fengu mavorixafor [meðaltal minnstu fervika (SE) 1,7 (0,5)] samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu [meðaltal minnstu fervika (SE) 4,2 (0,7)] með tíðnihlutfall upp á 0,417 [95% öryggisbil (0,220, 0,789)]. Enginn munur var á heildarbreytingum á vörtum milli meðferðarhópanna sem fengu mavorixafor og lyfleysu á 52 vikna tímabilinu.

## 2. stigs rannsókn (stuðningsmeðferð)

Í opinni 2. stigs rannsókn (rannsókn 2) á 8 fullorðnum sjúklingum með WHIM-heilkenni voru lyfhrif mavorixafor metin á skammtabilinu 50 til 400 mg til inntöku einu sinni á dag. Skammtar sem námu 300 til 400 mg náðu viðvarandi aukningu á ANC ≥ 600 frumum/μl og ALC ≥ 1.000 frumum/μl.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xolremdi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á WHIM (vörtum, gammaglóbúlínskortí, sýkingum og óeðlilegri söfnun hvíttra blóðkorna í beinmerg (myelokathexis)) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## Aðrar upplýsingar

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur Mavorixafor eru settar fram sem margfeldismeðaltal (CV%) hjá fullorðnum með WHIM-heilkenni nema annað sé tekið fram. C<sub>max</sub> mavorixafor við jafnvægi er 3.304 (58,6%) ng/ml og AUC frá 0 til 24 klst. (AUC<sub>0-24klst.</sub>) er 13.970 (58,4%) ng × klst./ml eftir 400 mg einu sinni á dag.

## Frásog

Miðgildi tíma (bil) fram að  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) er 2,8 klst. (1,9 til 4 klst.) við hæsta samþykktu ráðlagða skammt.

### *Áhrif matar*

Fiturík máltíð:  $C_{\max}$  mavorixafors lækkaði um 66% og AUC minnkaði um 55% eftir að heilbrigðum einstaklingum var gefinn stakur skammtur af Xolremdi 400 mg með fituríkri máltíð (1.000 hitaeiningar, 50% fita).

Fitusnauð máltíð:  $C_{\max}$  mavorixafors lækkaði um 55% og AUC minnkaði um 51% eftir að heilbrigðum einstaklingum var gefinn stakur skammtur af Xolremdi 400 mg með fitusnauðri máltíð (500 hitaeiningar, 25% fita). Auk þess hækkaði  $C_{\max}$  mavorixafors um 14% og AUC lækkaði um 18% eftir stakan skammt af Xolremdi 400 mg með fitusnauðri máltíð hjá heilbrigðum einstaklingum eftir næturföstu samanborið við föstu í 4 klukkustundir til viðbótar eftir Xolremdi skammtinn (sjá kafla 4.2).

## Dreifing

Dreifingarrúmmál mavorixafors er 120 l/kg. Mavorixafor er >93% bundið plasmapróteinum manna *in vitro*.

## Umbrot

Umbrot mavorixafors verður aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og, í minna mæli, CYP2D6.

## Brotthvarf

Lokahelmingunartími mavorixafors var 82 klst. með úthreinsun 62 l/klst. eftir stakan skammt af Xolremdi 400 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Mavorixafor sýnir a.m.k. ólínulega úthreinsun að hluta; þetta er þó ekki klínískt marktækt við samþykktu ráðlagða skammta.

Eftir gjöf staks skammts til inntöku af geislamerktu mavorixafori endurheimtust 74,2% af gefnum skammti, þar af 61,0% í hægðum og 13,2% (3% óbreytt) í þvagi á 240 klst. söfnunartíma hjá heilbrigðum einstaklingum.

## Línulegt/ólínulegt samband

Mavorixafor sýnir ólínuleg lyfjahlöndur með meira en skammtaháðri aukningu á  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-24\text{klst}}$  á skammtabilinu 50 mg (0,125-faldur ráðlagður skammtur) til 400 mg. Mavorixafor nær stöðugu ástandi eftir um það bil 9 til 12 daga hjá heilbrigðum einstaklingum við hæsta samþykktu ráðlagða skammt.

## Tengsl lyfjahlöndur og lyfhrifa

Í rannsókn 2 hélst meðalgildi heildarfjölda daufkyrninga fyrir skammta 50 til 200 mg yfirleitt undir viðmiðunarmörkum klínísku ávinnings, sem eru 500 frumur/ $\mu\text{l}$ , á 24 klukkustunda skammtabilinu. Fyrir 300 mg og 400 mg hækkaði meðalgildi heildarfjölda daufkyrninga um það bil 1 klst. eftir skammt og hélst yfir eða við viðmiðunarmörkin á öllu skammtabilinu. Nauðsynlegt var að nota 300/400 mg skammt af mavorixafori einu sinni á dag til að ná fram  $AUC_{\text{ANC}} \geq 600/\mu\text{l}$  og  $AUC_{\text{ALC}} \geq 1.000/\mu\text{l}$ .

## Rannsóknir á milliverkunum lyfja

Upplýsingar um lyfjamilliverkanir við önnur lyf er að finna í kafla 4.5.

Önnur lyf: Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum koffíns (CYP1A2-hvarfefni), losartans (CYP2C9-hvarfefni), ómeprazóls (CYP2C19-hvarfefni), fúrósemíðs (OAT1- og OAT3-hvarfefni) og getnaðarvarnartaflna eftir samhliða notkun með mavorixafori.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Mavorixafor umbrotar í lifur. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum miðlungsmikillar eða verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf mavorixafors (sjá kafla 4.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Úthreinsun mavorixafors fer fram að litlu leyti um nýrun.

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum mavorixafors hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CL<sub>cr</sub> 30 til minna en 90 ml/mín.). Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum mavorixafors hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2).

#### *Aldraðir*

Í klínískum rannsóknum á Xolremdi hjá sjúklingum með WHIM-heilkenni voru 2 (5%) sjúklingar 65 ára eða eldri og enginn sjúklingur var 75 ára eða eldri. Klínískar rannsóknir tóku ekki til nægilegs fjölda sjúklinga 65 ára og eldri til að ákvarða hvort þeir brygðust öðruvísi við en yngri sjúklingar.

#### *Kynþáttur/uppruni*

Áhrif kynþáttar/þjóðernis á altæka útsetningu fyrir mavorixafori eru ekki þekkt.

#### *Kyn*

Áhrif kyns á altæka útsetningu fyrir mavorixafori eru ekki þekkt.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem var svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, voru sem hér segir: eiturverkanir á eistu, eiturverkanir á lifur, sjónuhrörnun og rýrnun.

#### Eiturverkun á erfðafni

Mavorixafor olli ekki eiturverkunum á erfðafni í *in vitro* prófi á bakstökkbreytingum í bakteríum (Ames próf), í *in vitro* prófi á litningabreytingum í eitilfrumurækt hjá mönnum eða í *in vivo* prófi á smákjörnum í beinmerg hjá rottum.

#### Eiturverkanir á æxlun

Dýrarrannsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar með mavorixafori til að meta áhrif á æxlun og þroska fósturvísis og fósturs. CXCR4/SDF-1 boðskipti gegna mikilvægu hlutverki í þroska fósturvísis og fósturs og fylgju hjá spendýrum. Hjá músum er CXCR4/- genskerðing banvæn fyrir fósturvísu og veldur margvíslegum eiturverkunum á þroska, einkum í blóðmyndunar-, hjarta- og æðakerfi og taugakerfi. Þéttni CXCR4/SDF-1 gegnir einnig lykilhlutverki við að örva fjölgun og sérhæfingu næringarhýðis sem er nauðsynlegt fyrir viðeigandi vöxt og virkni fylgju hjá mönnum. Miðað við verkunarhátt mavorixafors getur Xolremdi haft skaðleg áhrif á fóstur þegar það er gefið þungaðri konu.

Áhrif mavorixafors á frjósemi karla og kvenna voru ekki rannsökuð í sérstökum rannsóknum á eiturverkunum á æxlun.

Í 39 vikna rannsókn með upphafi meðferðar hjá ungum hundum fyrir kynþroska sáust breytingar í eistum á hrörnun/rýrnun sáðpíplu, þar á meðal rýrnun stofnsáðfrumna við útsetningu sem jafngilti útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn; svipaðar breytingar komu ekki

fram í 13 vikna rannsókn á hundum hjá kynþroska karlhundum og í 26 vikna rannsókn á hundum hjá ungunum hundum sem náði yfir kynþroskatímabilið. Verkunarháttur mavorixafors á þessi áhrif er óþekktur, en ekki er hægt að útiloka tengsl við lyfjafræðilega verkun mavorixafors. Engin gögn eru til um að þessi áhrif hafi gengið til baka.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)  
Natríumkroskarmellósi (E468)  
Kalsíumhýdrógenfosfatdihýdrat (E3431(ii))  
Örkristallaður sellulósi (E460(i))  
Natríumlárylsúlfat  
Natríumsterýlfúmarat

#### Hylkisshell

Indígótín (E132)  
Gelatín (E441)  
Títantvíoxíð (E171)

#### Prentblek

Ammóníakslausn, óblönduð (E527)  
Svart járnnoxíð (E172)  
Ísóprópýlalkóhól  
n-bútýlalkóhól  
Própýlenglýkól (E1520)  
Skellakk í etanóli (E904)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Eftir að glasið hefur verið opnað í fyrsta skipti: 45 dagar.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Kringlótt hvítt glas úr háþéttni pólýetýleni með 38 mm skrúfloki með barnalæsingum og með merkimiða. Hvert glas inniheldur eitt þurrkefni sem er staðsett á milli rayon-spólunnar og loksins.

Pakkningastærðir með 60, 90 eða 120 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Þýskaland

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Xolremdi er sett á markað í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að semja við þar til bært yfirvald um efni og snið fræðsluáætlunarinnar, þar á meðal samskiptamiðla, dreifingarfyrikomulag og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætlunin miðar að því að draga úr hugsanlegri hættu á eitúráhrifum á fósturvísi og fóstur í tengslum við Xolremdi.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Xolremdi er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn sem ætlað er að ávísa Xolremdi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Xolremdi er markaðssett fái allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem ætlað er að nota Xolremdi eftirfarandi fræðsluefni:

- Sjúklingakort

#### **Fræðsluefni fyrir lækna:**

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk**
  - Xolremdi getur valdið skaða á fósturvísi og fóstri ef það er gefið þunguðum konum.
  - Xolremdi er ekki ætlað þunguðum konum.
  - Staðfesta skal meðgöngu hjá kvenkyns sjúklingum sem geta orðið þungaðir og stunda kynlíf áður en meðferð með Xolremdi hefst.
  - Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðir verða að forðast þungun með því að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda getnaðarvörn) meðan á meðferð með Xolremdi stendur og í þrjár vikur eftir síðasta skammt.
  - Karlkyns sjúklingar með kvenkyns maka sem getur orðið þungaður ættu að nota smokka við samfarir meðan þeir taka Xolremdi og í að minnsta kosti þrjár vikur eftir að meðferð lýkur.
  - Hætta skal meðferð með Xolremdi ef sjúklingur hyggst verða þungaður eða hefur orðið þungaður.
  - Sjúklingakort fylgir með í pakkningunni og áður en meðferð hefst ætti heilbrigðisstarfsmaður að upplýsa alla kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir og alla karlkyns sjúklinga með kvenkyns maka sem getur orðið þungaður um tilgang og mikilvægi kortsins.
  - Ef þungun greinist skal grípa til viðeigandi aðgerða og sjúklingurinn ætti að fá viðeigandi ráðgjöf um mögulegar aðgerðir frá sérfræðingi.

#### **Upplýsingapakinn fyrir sjúklinga:**

- Fylgiseðill
- Sjúklingakort
- **Sjúklingakort:**
  - Varúð: Ekki má taka Xolremdi ef þú ert þunguð. Xolremdi getur verið hættulegt fyrir ófætt barn.
  - Leiðbeiningar um að nota mjög öruggar getnaðarvarnir (t.d. tvöfalda getnaðarvörn) fyrir konur sem geta orðið þungaðar meðan á meðferð með Xolremdi stendur og í þrjár vikur eftir síðasta skammt.
  - Leiðbeiningar fyrir karlkyns sjúklinga um að nota örugga getnaðarvörn þegar þeir stunda samfarir við kvenkyns maka sem getur orðið þungaður meðan á meðferð með Xolremdi stendur og í þrjár vikur eftir síðasta skammt.
  - Fyrirmæli um að hafa samband við viðeigandi heilbrigðisstarfsmann tafarlaust ef grunur leikur á þungun.
  - Leiðbeiningar um að lesa fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar og leiðbeiningar.

### **E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| <b>Lýsing</b>   | <b>Tímamörk</b>                        |
|---|--|
| <p>Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS):</p> <p>Til að rannsaka langtímaöryggi og verkun mavorixafors við meðferð við WHIM-heilkenni (vörtur, gammaglóbúlínlækkun, sýkingar og óeðlileg söfnun hvíttra blóðkorna í beinmerg (myelokathexis)) til að auka fjölda þroskaðra daufkyrninga og eítílfrumna í blóðrásinni hjá sjúklingum 12 ára og eldri skal markaðsleyfishafi framkvæma rannsókn án inngrips byggða á skrá sjúklinga sem safnar endapunktum bæði öryggis og verkunar og leggja fram niðurstöður hennar.</p> | <p>Árlega (innan árlegs endurmats)</p> |
| <p>Til að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi og verkun mavorixafors við meðferð sjúklinga 12 ára og eldri sjúklinga við WHIM-heilkenni (vörtur, gammaglóbúlínlækkun, sýkingar og óeðlileg söfnun hvíttra blóðkorna í beinmerg (myelokathexis)) til að auka fjölda þroskaðra daufkyrninga og eítílfrumna í blóðrásinni, skal markaðsleyfishafi veita árlega uppfærðar upplýsingar um allar nýjar upplýsingar varðandi öryggi og verkun mavorixafors.</p>   | <p>Árlega (innan árlegs endurmats)</p> |

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Xolremdi 100 mg hörð hylki  
mavorixafor

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af mavorixafori.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

60 hörð hylki  
90 hörð hylki  
120 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist  
Opna pakkingu skal nota innan 45 daga.  
Dagsetning opnunar:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2017/001 60 hörð hylki  
EU/1/26/2017/002 90 hörð hylki  
EU/1/26/2017/003 120 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xolremdi

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS

### 1. HEITI LYFS

Xolremdi 100 mg hörð hylki  
mavorixafor

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af mavorixafori.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki  
90 hörð hylki  
120 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist  
Opna pakkingu skal nota innan 45 daga.

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2017/001 60 hörð hylki  
EU/1/26/2017/002 90 hörð hylki  
EU/1/26/2017/003 120 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á SJÚKLINGAKORTI

Sjúklingakort fyrir Xolremdi (mavorixafor)

### MEÐGANGA OG GETNAÐARVÖRN

Á þessu korti er að finna mikilvægar upplýsingar um Xolremdi.

- Ekki taka Xolremdi ef þú ert þunguð eða grunar að þú gætir verið þunguð, þar sem það gæti skaðað ófætt barn þitt.
- Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda hindrandi vörn) á meðan þú tekur Xolremdi og í þrjár vikur eftir síðasta skammt.
- Ef þú ert karlkyns sjúklingur og maki þinn getur orðið þungaður verður þú að nota smökk á meðan þú tekur Xolremdi og í þrjár vikur eftir síðasta skammt.
- Ef þig eða maka þinn grunar að þungun sé til staðar skaltu hafa samband við lækinn þinn tafarlaust.

Lestu einnig fylgiseðilinn vandlega þar sem hann inniheldur mikilvægar upplýsingar. Ef þú hefur einhverjar spurningar um Xolremdi skaltu ræða við lækinn.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Xolremdi 100 mg hörð hylki mavorixafor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Í pakkningunni er sjúklingakort sem þú skalt lesa vandlega.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xolremdi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xolremdi
3. Hvernig nota á Xolremdi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xolremdi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Xolremdi og við hverju það er notað

Xolremdi inniheldur virka efnið mavorixafor. Mavorixafor tilheyrir flokki lyfja sem kallast önnur ónæmisörvandi lyf.

Xolremdi er notað til meðferðar við WHIM-heilkenni (vörtur, gammaglóbúlínlækkun, sýkingar og óeðlilegri söfnun hvítra blóðkorna í beinmerg (myelokathexis)) hjá sjúklingum 12 ára og eldri. Gammaglóbúlínlækkun er kvilli þar sem magn mótefna er lágt. Óeðlileg söfnun hvítra blóðkorna í beinmerg (myelokathexis) er kvilli þar sem líkaminn losar ekki þroskaðar blóðfrumur úr beinmergnum.

WHIM-heilkenni er arfgengur sjúkdómur sem stafar af stökkbreytingum (breytingum) í genum einstaklingsins sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, sem gerir það erfiðara fyrir líkamann að berjast gegn sýkingum. Xolremdi er notað hjá sjúklingum með WHIM-heilkenni sem orsakast af breytingu á *CXCR4*-geninu.

Mavorixafor, virka efnið í Xolremdi, verkar með því að auka flutning ónæmisfrumna frá beinmerg til blóðs. Aukinn fjöldi ónæmisfrumna í blóði dregur úr hættu á sýkingu hjá sjúklingum með WHIM-heilkenni.

### 2. Áður en byrjað er að nota Xolremdi

#### Ekki má nota Xolremdi

- ef þú ert með ofnæmi fyrir mavorixafori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð.

- ef þú tekur einhver lyf sem brotna niður í líkamanum fyrir tilstilli lifrarensíms (próteins) sem kallast CYP2D6, svo sem lyf til að:
  - o draga úr hósta (svo sem kódein, dexrómetorfan);
  - o meðhöndla verki (eins og kódein, tramadol).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Xolremdi er notað, ef

- þú ert þunguð, hefur grun um að þú gætir verið þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.
- þú ert með áhættuþætti fyrir lengingu á leiðréttu QT-bili (óeðlileg rafvirkni hjartans sem hefur áhrif á takt þess) svo sem:
  - o kalíumlækkun í blóði (lágt kalíumgildi í blóði),
  - o hjartabilun (þegar hjartað dælir ekki blóði eins vel og það ætti að gera)
  - o lengingu á QT-bili (hjartslátt sem veldur hröðum, óreglulegum hjartslætti) eða tekur lyf sem geta valdið lengingu á leiðréttu QT-bili eða aukið magn Xolremdi í blóði (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Xolremdi“).

Þetta getur aukið hættuna á alvarlegum aukaverkunum sem hafa áhrif á rafvirkni hjartans eins og *torsade de pointes* (óeðlileg rafvirkni hjartans með lífshættulegum taktruflunum), alvarlegum taktruflunum (óeðlilegur eða óreglulegur hjartsláttur) og skyndidauða. Í því tilviki mun lækningin leiðrétta alla áhættuþætti fyrir lengingu á leiðréttu QT-bili sem hægt er að breyta og hann mun athuga rafvirkni hjartans fyrir og meðan á meðferð með Xolremdi stendur og gæti ákveðið að gefa þér minni skammt eða ráðlagt þér að taka ekki Xolremdi.

### Börn og unglingar

Ekki gefa lyfið börnum yngri en 12 ára. Það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Ekki gefa börnum á aldrinum 2 til 11 ára lyfið þar sem ekki er vitað hvort það er öruggt. Ekki gefa lyfið börnum yngri en 2 ára þar sem það getur valdið þroskagöllum.

### Notkun annarra lyfja samhliða Xolremdi

Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf og fæðubótarefni ætti ekki að taka með Xolremdi þar sem þau geta dregið úr virkni Xolremdi með því að minnka magn Xolremdi í blóðinu. Láttu lækni eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Xolremdi ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja til að:

- meðhöndla kvíða og þunglyndi (**jóhannesarjurt**);
- meðhöndla krabbamein (svo sem **apalutamín, enzalutamid, mitotan**);
- meðhöndla flog og aðra sjúkdóma (svo sem **karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital**);
- meðhöndla sýkingar (**rifampicín**, aðeins þegar það er notað í  $\geq 5$  daga).

Eftirfarandi lyf geta aukið hættu á aukaverkunum af Xolremdi með því að auka magn Xolremdi í blóði:

- lyf sem notuð eru við sveppasýkingum (svo sem **flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól**);
- sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum (svo sem **klaritrómýcín, erýtrómýcín**);
- lyf við þunglyndi (svo sem **nefazódón**);
- lyf notuð til að meðhöndla hjartasjúkdóma (svo sem **amíódarón, diltíazem, verapamíl**).

Xolremdi getur aukið hættu á aukaverkunum eftirfarandi lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði:

- lyf sem notuð eru til að draga úr ofnæmi (svo sem **fexófenadín**);
- lyf við blóðsjúkdómum (svo sem **dabigatran etexilat, edoxaban**);
- lyf við veirusýkingum (svo sem **telaprevir**);
- lyf við HIV-sýkingu og alnæmi (svo sem **atazanavír**);
- krabbameinslyf (svo sem **ribociclib, ceritinib, everolimus**);
- sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum (svo sem **telitromycín**);
- lyf við kvíða eða svefntruflunum (svo sem **mídazólám, alprazólám**);
- lyf sem notað er til að meðhöndla hjartasjúkdóm (**dígoxín**).

Xolremdi getur dregið úr virkni eftirfarandi lyfja með því að minnka magn þessara lyfja í blóði:

- **metformín**, lyf við sykursýki.

Eftirfarandi lyf geta aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum sem hafa áhrif á rafvirkni hjartans þegar þau eru tekin með Xolremdi:

- lyf sem notuð eru til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt (svo sem **amíóðarón**, **dísópýramíð**, **prókaínamíð**);
- önnur lyf sem hafa áhrif á rafvirkni hjartans (svo sem **klórókín**, **halófantrín**, **klarítrómýsín**, **síprófloxasín**, **levófloxasín**, **azítrómýsín**, **halóperídól**, **metadón**, **moxífloxasín**, **bepírdíl**, **pímósíð** og **ondanetrón í bláæð**).

Láttu lækni eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Xolremdi ef þú notar eitthvert ofantalinna lyfja.

### **Notkun Xolremdi með mat eða drykk**

Þú ættir að forðast að borða eða drekka vörur með greipaldini, þar sem greipaldin geta aukið hættu á aukaverkunum af Xolremdi.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

#### Meðganga

Ekki taka lyfið ef þú ert þunguð þar sem búist er við að það sé skaðlegt ófæddu barni. Þú þarft að sýna neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst.

Litlar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu. Þetta lyf gæti skaðað ófætt barn þitt miðað við verkunarhátt þess.

#### Getnaðarvarnir kvenna og karla

Inni í Xolremdi pakkanum finnur þú sjúklingakort sem þú skalt lesa vandlega.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda getnaðarvörn eins og smokk og hettu) meðan á meðferð með Xolremdi stendur og í þrjár vikur eftir síðasta skammt. Læknirinn getur ráðlagt þér um hentugar getnaðarvarnir. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur skaltu láta lækni vita tafarlaust.

Ef þú ert karlmaður verður þú að nota smokk þegar þú hefur samfarir við kvenkyns maka sem getur orðið barnshafandi á meðan þú tekur Xolremdi og í þrjár vikur eftir síðasta skammt. Þú verður að láta lækni vita ef kvenkyns maki þinn verður barnshafandi.

#### Brjóstgjöf

Xolremdi hefur ekki verið rannsakað hjá konum með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort Xolremdi berst í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barnið.

Við brjóstgjöf eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða hugsanlega áhættu við meðferð með Xolremdi á meðan þú ert með barn á brjósti.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Xolremdi á frjósemi karla eða kvenna. Samkvæmt dýrarannsóknnum getur Xolremdi dregið úr frjósemi hjá karlmönnum. Þú ættir að ræða við lækni áður en meðferðin hefst.

### **Akstur og notkun véla**

Xolremdi gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir svima eða yfirliði skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en þér líður betur.

### **Xolremdi inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Xolremdi**

Notið lyfið alltaf eins og lækjinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Xolremdi er:

- Fyrir sjúklinga sem veiga **meira en 50 kg**: 400 mg (fjögur 100 mg hylki) til inntöku um munn, að minnsta kosti 30 mínútum fyrir morgunmat á fastandi maga eftir næturföstu.
- Fyrir sjúklinga sem veiga **50 kg eða minna**: 300 mg (þrjú 100 mg hylki) til inntöku um munn, að minnsta kosti 30 mínútum fyrir morgunmat á fastandi maga eftir næturföstu.

Lækjinn gæti sagt þér að taka minni skammt ef þú tekur önnur lyf sem geta valdið alvarlegum aukaverkunum þegar þau eru notuð samhliða Xolremdi.

Xolremdi hylkin á að gleypa heil og þau má ekki opna, brjóta eða tyggja.

### **Notkun handa börnum og unglungum**

Xolremdi er ætlað til notkunar hjá sjúklingum 12 ára og eldri.

Ekki gefa börnum á aldrinum 2 til 11 ára lyfið þar sem ekki er vitað hvort það er öruggt.

Ekki gefa lyfið börnum yngri en 2 ára þar sem það getur valdið þroskagöllum.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Xolremdi mælt er fyrir um fyrir slysi skaltu hætta að taka lyfið og láta lækni vita tafarlaust.

### **Ef gleymist að taka Xolremdi**

Ef gleymist að taka lyfið að morgni skaltu sleppa skammti dagsins og taka næsta skammt næsta morgun samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Xolremdi**

Lækjinn ætti að ákveða hversu lengi þú átt að taka Xolremdi og hvenær má hætta meðferðinni. Ekki hætta að taka lyfið fyrr en lækni ráðleggur þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Kviðverkur
- Meltingarónot
- Niðurgangur

- Uppköst
- Höfuðverkur
- Útbrot, þ.m.t. útbrot með litlum, flötum, mislitum flekkjum (dröfnuútbrot), útbrot með kláða (kláðaútbrot) og útbrot með litlum upphleypum bólum (örðuútbrot)

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl
- Yfirlið
- Blóðnasir
- Húðþurrkur
- Rauðir, hreistraðir flekkir á húð ásamt kláða og óþægindum (húðbólga sem líkist sóra)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækni eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Xolremdi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eftir að glasið hefur verið opnað í fyrsta sinn skal nota lyfið innan 45 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Xolremdi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mavorixafor. Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af mavorixafori.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkis: vatnsfrí kísilkvoða (E551), natríumkroskarmellósi (E468), kalsíumhýdrógenfosfat tvíhýdrat (E3431(ii)), örkristallaður sellulósi (E460(i)), natríumlárylsúlfat og natríumsterýlfúmarat. Sjá kafla 2: „Xolremdi inniheldur natríum“.  
Hylkisskel: indígótín (E132), gelatín (E441) og titantvíoxíð (E171).  
Prentblek: ammóníakslausn, óþynnt (E527), svart járnoxíð (E172), ísóprópýlalkóhól, n-bútýlalkóhól, própýlenglýkól (E1520) og skellakk í etanóli (E904).

### Lýsing á útliti Xolremdi og pakkningastærðir

Xolremdi 100 mg fæst sem ógegnsett hvítt, hart hylki (hylki) með ljósbláu loki. Á hvíta hylkisbolinn er letað „100 mg“ með svörtu bleki og á ljósbláa hylkislokið er letað „MX4“ með svörtu bleki.

Xolremdi er pakkað í kringlótt hvítt glas úr háþétni pólýetýleni með skrufloki með barnalæsingu með innbyggðu þurrkefni og merkimiða. Glasið inniheldur 60, 90 eða 120 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Þýskaland

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

#### **VIÐAUKI IV**

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS  
SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

## Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).