

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xolremdi 100 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg mavoriksaforo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

1 dydžio matinės kietosios želatinos kapsulės (ilgis apie 19,4 mm) baltu korpusu ir žydrų dangteliu. Ant baltos kapsulės korpuso juodu rašalu užrašyta „100 mg“, o ant žydrų dangtelio juodu rašalu užrašyta „MX4“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Xolremdi skirtas 12 metų ir vyresniems pacientams gydyti WHIM (*angl. warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis*) sindromą (karpas, hipogamaglobulinemiją, infekcijas ir mielokateksiją), siekiant padidinti cirkuliuojančių subrendusių neutrofilų ir limfocitų skaičių.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti tik gydytojai, turintys imunodeficito diagnostikos ar gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė:

- Daugiau nei 50 kg sveriantiems pacientams: 400 mg (keturios 100 mg kapsulės) – gerti vieną kartą per parą nevalgius po nakties ir likus bent 30 minučių iki valgio.
- Iki 50 kg sveriantiems pacientams: 300 mg (trys 100 mg kapsulės) – gerti vieną kartą per parą nevalgius po nakties ir likus bent 30 minučių iki valgio.

#### *Praleista dozė*

Praleidus dozę, kitą dozę reikia gerti pagal planą. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### *Dozės keitimas*

#### Xolremdi vartojimas kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais

Kai vartojamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, paros dozę reikia sumažinti iki 200 mg.

Kai Xolremdi vartojamas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi, reikia dažniau stebėti nepageidaujamas Xolremdi reakcijas, kurios gali būti susijusios su mavoriksaforo poveikio padidėjimu (žr. 4.5 skyrių), o Xolremdi paros dozę reikia mažinti po 100 mg, jei kliniškai būtina, bet ne iki mažesnės nei 200 mg dozės.

#### Xolremdi vartojimas kartu su P-glikoproteino inhibitoriais

Kai Xolremdi vartojamas kartu su P-glikoproteino inhibitoriumi, reikia dažniau stebėti nepageidaujamas Xolremdi reakcijas, kurios gali būti susijusios su mavoriksaforo poveikio padidėjimu (žr. 4.5 skyrių), o Xolremdi paros dozę reikia mažinti po 100 mg, jei kliniškai būtina, bet ne iki mažesnės nei 200 mg dozės.

#### Ypatingos populiacijos

##### *QTc intervalo pailgėjimo rizika*

Pacientams, kuriems yra QTc intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių ir (arba) kurie kartu vartoja vaistinius preparatus, galinčius pailginti QTc intervalą, būtina įvertinti ir stebėti QTc intervalą (žr. 4.4 skyrių). Jei reikia mažinti dozę, paros dozę reikia mažinti po 100 mg, bet ne iki mažesnės nei 200 mg dozės. Gali prireikti nutraukti Xolremdi vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

##### *Senyvi žmonės*

Duomenų apie 65 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug.

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Xolremdi saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas nuo 15 iki mažiau nei 30 ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min.), neiširtas. Nerekomenduojama skirti Xolremdi pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga. Pacientams, kurių kreatinino klirensas  $\geq 30$  ml/min., įskaitant pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Xolremdi saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh balas  $\geq 7$ ), neiširtas. Xolremdi nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

#### Vaikų populiacija

Xolremdi saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 2 iki 11 metų dar neiširtas. Duomenų nėra.

Xolremdi negalima vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes dėl mavoriksaforas gali sukelti raidos defektų (žr. 5.3 skyrių).

#### Vartojimo metodas

Xolremdi skirtas vartoti per burną.

Kapsulę reikia išgerti nevalgius po nakties ir likus bent 30 minučių iki valgio. Žr. 5.2 skyrių.

Kapsules reikia nuryti jų nekramtant, neatidaryti, nelaužyti ir kitaip nepažeisti, kad būtų užtikrintas vaistinio preparato veiksmingumas ir stabilumas.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP2D6 (pvz., dekstrometorfanas, kodeinas, tramadolis) (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumo metu (žr. 4.4, 4.6 ir 5.3 skyrius).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Toksinis poveikis reprodukcijai

Remiantis veikimo mechanizmu, mavoriksaforas, skiriamas nėščiai moteriai, gali pakenkti vaisiui (žr. 4.3, 4.6 ir 5.3 skyrius).

Prieš pradėdant gydymą Xolremdi reikia atlikti vaisingų moterų, gyvenančių aktyvų lytinį gyvenimą ir galinčių pastoti, nėštumo testą. Vaisingos pacientės turi vengti pastoti, naudodamos veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją) gydymo Xolremdi metu ir dar tris savaites po paskutinės dozės (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, vartodami Xolremdi ir paskui bent tris savaites po gydymo nutraukimo lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus.

Pavartojusi mavoriksaforo nėštumo metu, pacientė turi nedelsdama kreiptis į gydytoją ir nutraukti gydymą mavoriksaforu.

Siekiant padėti sveikatos priežiūros specialistams (SPS) ir pacientams sumažinti galimą toksiškumą embrionui ir vaisiui, SPS, turintiems WHIM sindromo gydymo patirties, bus išdalintas SPS vadovas, o vaistinio preparato pakuotėje bus pateikta paciento kortelė.

##### QTc intervalo pailgėjimas

Mavoriksaforas sukelia nuo koncentracijos priklausomą QTc intervalo pailgėjimą (žr. 5.1 skyrių). Xolremdi vartojant kartu su kitais QTc intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais, gali labiau pailgėti QTc intervalas ir pasireikšti su QTc intervalo pailgėjimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant *torsade de pointes*, kitas sunkias aritmijas ir staigią mirtį.

Reikia koreguoti visus modifikuojamus QTc intervalo pailgėjimo rizikos veiksnius, o pacientams, kuriems yra QTc intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių (pvz., stazinis širdies nepakankamumas, ilgo QT sindromas, hipokalemija) arba kartu vartojantiems vaistinius preparatus, kurie didina mavoriksaforo poveikį ir (arba) veikliąsias medžiagas, kurios, kaip žinoma, gali pailginti QTc intervalą, QTc intervalas turi būti įvertintas prieš pradėdant gydymą ir stebimas gydymo metu, vadovaujantis klinikinėmis indikacijomis. Gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių) arba nutraukti Xolremdi vartojimą.

##### Pacientai, kuriems nepatvirtinti CXCR4 geno variantai

Xolremdi veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems WHIM sindromu ir neturintiems patogeninių CXCR4 variantų, nenustatytas.

##### Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Informacija apie Xolremdi sąveiką su kitais galimai kartu vartojamais vaistiniais preparatais apibendrinta 1, 2 ir 3 lentelėse.

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

1 lentelė. Xolremdi poveikis kitiems vaistiniams preparatams (įskaitant, bet neapsiribojant)

Vaistinis preparatas pagal terapines sritis	Vaistinio preparato koncentracijos poveikis. Vidutinis AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup> santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Rekomendacija dėl skyrimo kartu su Xolremdi
<b><i>CYP2D6 substratai</i></b>		
pvz., dekstrometorfaną, kodeinas, tramadolis	<i>Dekstrometorfaną</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> 6,5 karto (nuo 5,1 iki 8,3) ↑ AUC 9 kartus (nuo 6,5 iki 12,3)	Mavoriksaforas yra CYP2D6 inhibitorius. Xolremdi vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP2D6, kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių). Nustojus vartoti mavoriksaforą, slopinamasis poveikis CYP2D6 gali išlikti; prieš pradėdant gydymą vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP2D6, reikalingas maždaug 30 dienų išsivalymo laikotarpis (atitinkantis 9 pusinės eliminacijos periodus).
<b><i>CYP3A4 substratai</i></b>		
pvz. midazolamas, alprazolamas, everolimuzas, telitromicinas, telapreviras, ceritinibas, ribociklibas, atazanaviras.	<i>Midazolamas</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> 1,1 karto (nuo 1,0 iki 1,3) ↑ AUC 1,7 karto (nuo 1,4 iki 2,1)	Mavoriksaforas yra CYP3A4 inhibitorius. Vartojant kartu su CYP3A4 substratais, kurių minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, su CYP3A4 substratais susijusias nepageidaujamas reakcijas reikia stebėti dažniau.
<b><i>P-glikoproteino substratai</i></b>		
digoksinas	<i>Digoksinas</i> <sup>c</sup> ↑ C <sub>max</sub> 1,5 karto (nuo 1,3 iki 1,8) ↑ AUC 1,6 karto (nuo 1,4 iki 1,9)	Kai Xolremdi vartojamas kartu su digoksinu, prieš pradėdant kartu vartoti Xolremdi, reikia išmatuoti digoksino koncentraciją serume ir toliau ją stebėti, kaip rekomenduojama digoksino preparato charakteristikų santraukoje.
<u><i>Kiti P-glikoproteino substratai</i></u> pvz., dabigatrano eteksilatas, edoksabanas, feksofenadinas	Sąveika netirta.	Xolremdi vartojant kartu su P-glikoproteino substratais, kurių minimalūs koncentracijos pokyčiai gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, su P-glikoproteino substratais susijusias nepageidaujamas reakcijas reikia stebėti dažniau.

Vaistinis preparatas pagal terapines sritis	Vaistinio preparato koncentracijos poveikis. Vidutinis AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup> santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Rekomendacija dėl skyrimo kartu su Xolremdi
<b><i>OCT2 / MATE1 substratai</i></b>		
metforminas	<i>Metforminas</i> <sup>d</sup> ↓ C <sub>max</sub> 35 % (nuo 17 iki 49 %) ↓ AUC 35 % (nuo 20 iki 47 %)	Stebėkite glikemijas ir prireikus koreguokite metformino dozę. Mavoriksaforas gali sumažinti vidutinius metformino C <sub>max</sub> ir AUC rodiklius, o tai gali sumažinti metformino veiksmingumą. Šios sąveikos mechanizmas nežinomas.

<sup>a</sup> Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais tiriamaisiais.

<sup>b</sup> Vartojimas kartu su Xolremdi 400 mg

<sup>c</sup> Vienkartinė geriamoji nešiklių kokteilio, kurio sudėtyje yra 0,25 mg digoksino, dozė, vartojama kartu su Xolremdi, dozuojamu iki pastovios koncentracijos (400 mg per parą).

<sup>e</sup> Vienkartinė geriamoji nešiklių kokteilio, kurio sudėtyje yra 10 mg metformino, dozė, vartojama kartu su Xolremdi, dozuojamu iki pastovios koncentracijos (400 mg per parą).

## 2 lentelė. Kitų vaistinių preparatų poveikis Xolremdi (įskaitant, bet neapsiribojant)

Vaistinis preparatas pagal terapines sritis	Vaistinio preparato koncentracijos poveikis. Vidutinis AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup> santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Rekomendacija dėl skyrimo kartu su Xolremdi
<b><i>CYP3A4 induktoriai</i></b>		
pvz., apalutamidas, karbamazepinas, enzalutamidas, mitotanas, fenitoinas, rifampicinas, fenobarbitalis, jonažolė	Sąveika netirta.  <i>Numatoma:</i> ↓ Mavoriksaforo C <sub>max</sub> ↓ Mavoriksaforo AUC	Mavoriksaforas yra CYP3A4 substratas. Numatoma, kad vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi sumažės mavoriksaforo koncentracija, o tai gali sumažinti Xolremdi terapinį poveikį. Kartu vartoti nerekomenduojama.
<b><i>Stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai</i></b>		
pvz., itrakonazolas, amjodaronas, diltiazemas, flukonazolas, ketokonazolas, klaritromicinas, eritromicinas, nefazodonas.	<i>Itrakonazolas</i> <sup>b</sup> ↑ Mavoriksaforo poveikis maždaug 2 kartus  <i>Numatoma:</i> ↑ Mavoriksaforo C <sub>max</sub> ↑ Mavoriksaforo AUC	Mavoriksaforas yra CYP3A4 substratas. Numatoma, kad vartojant kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais padidės mavoriksaforo poveikis, todėl gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika.  Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, paros dozę reikia sumažinti iki 200 mg (žr. 4.2 skyrių). Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi, reikia dažniau stebėti nepageidaujamas reakcijas, o paros dozę reikia mažinti po 100 mg, <i>jei kliniškai būtina</i> , bet ne iki mažesnės nei 200 mg dozės (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal terapines sritis	Vaistinio preparato koncentracijos poveikis. Vidutinis AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup> santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Rekomendacija dėl skyrimo kartu su Xolremdi
<b><i>P-glikoproteino inhibitoriai</i></b>		
itrakonazolas (200 mg), verapamilis	<i>Itrakonazolas</i> <sup>b</sup> ↑ Mavoriksaforo poveikis maždaug 2 kartus  <i>Numatoma:</i> ↑ Mavoriksaforo C <sub>max</sub> ↑ Mavoriksaforo AUC	Mavoriksaforas yra P-glikoproteino substratas. Kai Xolremdi vartojamas kartu su P-glikoproteino inhibitoriais, reikia dažniau stebėti nepageidaujamas Xolremdi reakcijas, kurios gali būti susijusios su mavoriksaforo poveikio padidėjimu, o Xolremdi paros dozę reikia mažinti po 100 mg, <i>jei kliniškai būtina</i> , bet ne iki mažesnės nei 200 mg dozės (žr. 4.2 skyrių).

<sup>a</sup> Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais tiriamaisiais.

<sup>b</sup> Kartu vartojant 200 mg Xolremdi ir 200 mg itrakonazolo.

### 3 lentelė. Antiaritminių vaistinių preparatų ir kitų vaistinių preparatų, galinčių pailginti QT intervalą, sąveika

Vaistinis preparatas pagal terapines sritis	Vaistinio preparato koncentracijos poveikis. Vidutinis AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> santykis (90 % pasikliautinis intervalas)	Rekomendacija dėl skyrimo kartu su Xolremdi
Antiaritminiai vaistiniai preparatai (įskaitant, bet neapsiribuojuojant, amjodaroną, dizopiramidą, prokainamidą, chinidiną ir sotalolį)  Kiti vaistiniai preparatai, kurie, kaip žinoma, ilgina QT intervalą (įskaitant, bet neapsiribuojuojant, chlorokviną, halofantriną, klaritromiciną, ciprofloksaciną, levofloksaciną, azitromiciną, haloperidolį, metadoną, moksifloksaciną, bepridilį, pimozidą ir į veną leidžiamą ondansetroną)	Sąveika netirta.  Numatoma, kad pailgės QTc intervalas	Xolremdi sukelia nuo koncentracijos priklausomą QTc intervalo pailgėjimą. Kartu vartojant Xolremdi su kitais vaistiniais preparatais, kurie siejami su QTc intervalo pailgėjimu, gali pailgėti QTc intervalas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).  Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais pailginti QTc intervalą, būtina vertinti ir stebėti QTc intervalą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Jei reikia mažinti dozę, paros dozę reikia mažinti po 100 mg, bet ne iki mažesnės nei 200 mg dozės. Gali prireikti nutraukti Xolremdi vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### Maistas

Pacientams reikia patarti nevalgyti ir negerti produktų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes greipfrutuose yra stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, galinčio padidinti Xolremdi nepageidaujamų reakcijų riziką.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

## Vaisingos moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Prieš pradėdant gydymą Xolremdi reikia atlikti vaisingų moterų, gyvenančių aktyvų lytinį gyvenimą ir galinčių pastoti, nėštumo testą. Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją) gydymo Xolremdi metu ir paskui bent tris savaites po paskutinės dozės (žr. 4.4 skyrių).

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, vartodami Xolremdi ir paskui bent tris savaites po gydymo nutraukimo lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus.

### Nėštumas

Duomenų apie mavoriksaforo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug.

Remiantis veikimo mechanizmu, mavoriksaforas, vartojamas nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Xolremdi draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Pavartojusi mavoriksaforo nėštumo metu, pacientė turi nedelsdama kreiptis į gydytoją ir nutraukti gydymą mavoriksaforu.

### Žindymas

Mavoriksaforo poveikis žindyvėms nebuvo tirtas. Nežinoma, ar mavoriksaforas / metabolitai išsiskiria į gydomų moterų ir gyvūnų pieną.

Pavojaus žindomiems kūdikiams ir naujagimiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Xolremdi naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą gydymo metu ir tris savaites po paskutinės dozės, ar nutraukti gydymą Xolremdi.

### Vaisingumas

Mavoriksaforo poveikis žmogaus vaisingumui nežinomas. Mavoriksaforo poveikis vyrų arba moterų vaisingumui netirtas specialiuose reprodukcinės toksikologijos tyrimuose. Ilgalaikių kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose vieno tyrimo metu, kai gydymas buvo pradėtas jauniems, lytinės brandos nepasiekusiems šunims, pastebėti sėklidžių pokyčiai. Šių išvadų aktualumas gydomiems vyrams nežinomas (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Xolremdi gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei jiems pasireiškia nepageidaujamos nervų sistemos reakcijos.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo charakteristikų santrauka

Toliau aprašyti saugumo duomenys atspindi poveikį 38 pacientams, sergantiems WHIM sindromu ir gydytiems mavoriksaforu, kai gydymo trukmė svyravo nuo mažiau nei 6 mėnesių (7 pacientai) iki 4 metų (7 pacientai), o vidutinė poveikio trukmė buvo 2 metai. Dažniausios stebėtos bet kokio sunkumo nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo trakto sutrikimai (pykinimas (21,1 %), viduriavimas (18,4 %), vėmimas (13,2 %), dispepsija (10,5 %), pilvo skausmas (10,5 %)), išbėrimas (13,2 %) ir galvos skausmas (10,5 %).

Pradėjus vartoti Xolremdį, gali pasireikšti poveikis virškinamajam traktui; šios reakcijos paprastai išnyksta per pirmuosius 3 mėnesius, net jei Xolremdis vartojamas toliau.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių mavoriksaforo tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateiktoje 4 lentelėje. Tarp jų buvo du klinikiniai tyrimai, kuriuose 38 pacientai, sergantys WHIM sindromu, buvo gydomi mavoriksaforu.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje pagal MedDRA sistemos organų klases ir dažnį. Dažniai apibrėžiami taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### **4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Dažnis</b>
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Svaigulys	Dažnas
	Sinkopė	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažnas
	Viduriavimas	Labai dažnas
	Dispepsija	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Labai dažnas
	Vėmimas	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas*	Labai dažnas
	Sausa oda	Dažnas
	Psoriaziforminis dermatitas	Dažnas

\*toliau grupuojant vartojami šie MedDRA terminai:

Išbėrimas: makulinis išbėrimas; niežintis išbėrimas; papulinis išbėrimas.

#### Vaikų populiacija

Pagrindiniame III fazės tyrime X4P-001-103 7 iš 14 pacientų, gydytų mavoriksaforu, buvo nuo 12 iki  $< 18$  metų. Nė vienas pacientas II fazės X4P-001-MKKA tyrime nebuvo jaunesnis nei 18 metų.

Pacientų nuo 12 iki  $< 18$  metų saugumo charakteristikos buvo panašios į stebėtas visoje populiacijoje, įskaitant suaugusius pacientus ir paauglius.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie visas įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

Specifinio priešnuodžio ar terapinės intervencijos, kuria būtų skatinama mavoriksaforo eliminacija, nėra. Perdozavus rekomenduojama nutraukti gydymą ir pradėti simptominių palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

## 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunostimuliatoriai, kiti imunostimuliatoriai, ATC kodas: L03AX24

### Veikimo mechanizmas

Mavoriksaforas yra CXC chemokino receptoriaus 4 (CXCR4) antagonistas, kuris blokuoja CXCR4 ligando, stromos kilmės faktoriaus-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) / CXC chemokino ligando 12 (CXCL12), prisijungimą. SDF-1 / CXCR4 atlieka svarbų vaidmenį leukocitų pernašoje į kaulų čiulpus ir iš jų. CXCR4 receptoriaus geno veiklos sustiprėjimo mutacijos, atsirandančios pacientams, sergantiems WHIM sindromu, padidina jautrumą CXCL12 ir leukocitų susilaikymą kaulų čiulpuose. Mavoriksaforas slopina tiek laukinio tipo, tiek mutantinių CXCR4 variantų, susijusių su WHIM sindromu, atsaką į CXCL12. Gydydamas mavoriksaforu padidina neutrofilų, limfocitų ir monocitų mobilizaciją iš kaulų čiulpų į periferinę kraujotaką.

### Farmakodinaminis poveikis

Absolūtus neutrofilų kiekis (ANS) ir absoliutus limfocitų kiekis (ALS) pasiekė didžiausias vertes praėjus 4 valandoms po Xolremdi dozės suvartojimo, o per 24 valandas po dozės suvartojimo grįžo į pradinį lygį. Vartojant mavoriksaforo dozes nuo 50 mg (0,125 karto didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę) iki 400 mg vieną kartą per parą, didesnis mavoriksaforo poveikis nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo siejamas su ilgesniu vidutiniu laiku (valandomis) virš ANS ribos (LVS<sub>ANS</sub>) – 500 ląst./ $\mu$ l ir ilgesniu vidutiniu laiku (valandomis) virš ALS ribos (LVS<sub>ALS</sub>) – 1 000 ląst./ $\mu$ l per 24 valandų laikotarpį.

### Širdies elektrofiziologija

QT tyrimo metu sveikiems savanoriams pavartojus 800 mg Xolremdi (2 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę), didžiausias vidutinis QTc intervalo pailgėjimas buvo 15,6 ms (viršutinė 90 % patikimumo intervalo riba = 19,8 ms). Žr. 4.4 skyrių.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Xolremdi buvo įvertintas dviejuose klinikiniuose tyrimuose. Tyrimas X4P-001-103 (toliau – 1-as tyrimas) buvo pagrindinis III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo suaugusieji ir paaugliai (12 metų ir vyresni), sergantys WHIM sindromu. Tyrimas X4P-001-MKKA (toliau – 2-as tyrimas) buvo palaikomasis atvirasis II fazės tyrimas, kuriame dalyvavo suaugusieji, sergantys WHIM sindromu.

#### *III fazės tyrimas (pagrindinis)*

Xolremdi veiksmingumas suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sergantiems WHIM sindromu, buvo įvertintas 52 savaitių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 1-o tyrimo laikotarpiu. Visiems įtrauktiems pacientams buvo nustatytas patvirtinto genotipo CXCR4 variantas, būdingas WHIM sindromui, ir patvirtintas ANS  $\leq$  400 ląst./ $\mu$ l. Geriamoji mavoriksaforo 400 mg dozė vieną kartą per parą buvo skiriama suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems > 50 kg, o 200 mg dozė vieną kartą per parą – paaugliams, sveriantiems  $\leq$  50 kg. Pacientams buvo leista tęsti (bet ne pradėti) tokios pačios dozės terapiją imunoglobulinais. Kitų CXCR4 antagonistų ar granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-CSF) vartoti nebuvo leidžiama.

Trisdešimt viename pacientui atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo skirta vieną kartą per parą 52 savaites vartoti placebo (n = 17) arba mavoriksaforą (n = 14). Pradiniai pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos pateiktos 5 lentelėje.

**5 lentelė. Pradinės demografinės ir pradinės pacientų, sergančių WHIM sindromu, charakteristikos (1-as tyrimas)**

Demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos	Xolremdi (N = 14)	Placebas (N = 17)
<b>Demografiniai duomenys</b>		
Amžiaus (metais) vidurkis (SN)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Amžiaus grupė, n (%)	-	-
nuo 12 iki < 18 metų	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 metų	7 (50,0)	9 (52,9)
Lytis, n (%)	-	-
Vyras	5 (35,7)	8 (47,1)
Moteris	9 (64,3)	9 (52,9)
Rasė, n (%)	-	-
Baltaodžiai	13 (93)	16 (94)
Azijiečiai	0	1 (6)
Kita	1 (7)	0
<b>Ligos charakteristikos</b>		
Ig vartojimas iki gydymo, n (%)	-	-
Taip	6 (42,9)	8 (47,1)
Pradinio absoliutaus neutrofilų kiekio (ANS) vidurkis (lašt./μl) vidurkis (SN)	155 (93,8)	281 (232,7)
Pradinio absoliutaus limfocitų kiekio (ALS) vidurkis (lašt./μl) vidurkis (SN)	501 (204,8)	563 (199,1)

Santrumpos: SN = standartinis nuokrypis; Ig = imunoglobulinas.

Pastaba. Procentinės vertės apskaičiuojamos kaip daliklį naudojant pacientų skaičių kiekvienoje charakteristikoje.

Pirminė palyginamojo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo ANS pagerėjimas, matuojamas vidutiniu laiku (valandomis), kuris viršijo ANS 500 lašt./μl ribą ( $LVS_{ANS}$ ), vertintas per 24 valandų laikotarpį 4 kartus viso tyrimo metu (kas 3 mėnesius 12 mėnesių laikotarpiu). Per 52 savaičių laikotarpį  $LVS_{ANS}$  buvo statistiškai reikšmingai didesnis pacientams, gydytiems mavoriksaforu, palyginti su placebo grupe. Žr. 6 lentelę ir 1 pav.

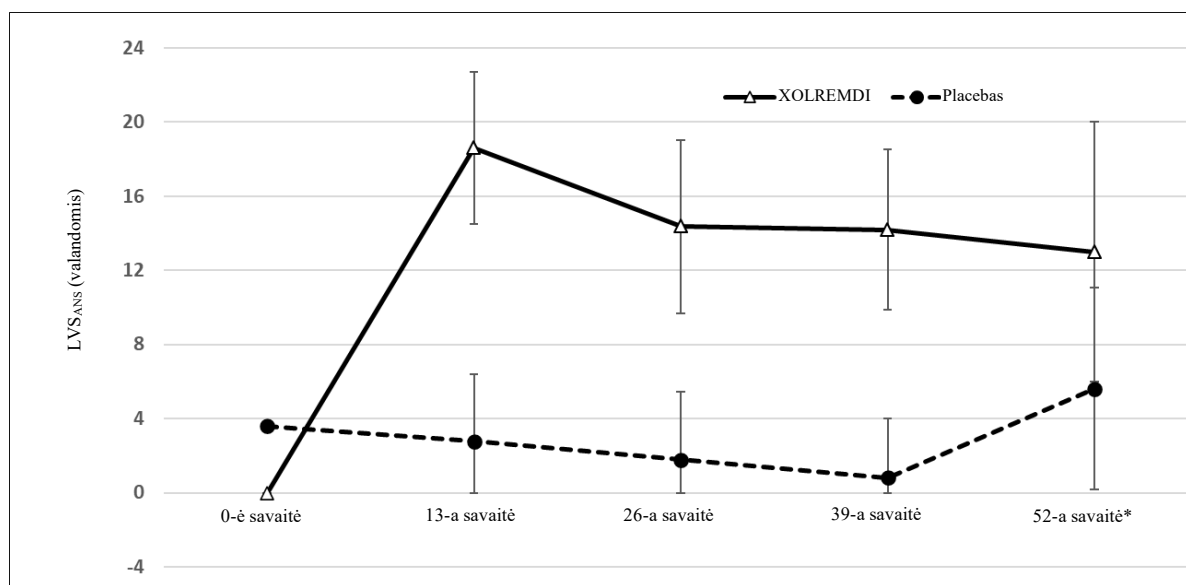
**6 lentelė. Vidutinis laikas (valandomis), per kurį buvo viršytas ANS slenkstis ( $LVS_{ANS}$ ) 1 tyrime**

		Xolremdi (n = 14)	Placebas (n = 17)	
<b><math>LVS_{ANS}</math> (valandomis)</b>				
Pradinis	Vidurkis (SN)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Bendrieji MMPM rezultatai	MK vidurkis (SP)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	MK vidurkis 95 % PI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)	
	Skirtumas nuo placebo grupės:			
	MK vidurkio skirtumas (SE)	12,30 (2,5)	-	
	MK vidurkio skirtumas 95 % PI	(7,2, 17,4)	-	
	P vertė <sup>1</sup>	< 0,0001	-	

Santrumpos: ANS = absoliutus neutrofilų kiekis; PI = pasikliautinis intervalas; MK = mažiausi kvadratai; MMPM = mišraus modelio pakartotiniai matavimai; SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; LVS = laikas, kai viršyta 500 lašt./μl slenkstinė vertė.

[1] Rezultatai pagrįsti MMPM analize, kurioje laikas virš slenkstinės vertės yra priklausomas kintamasis; gydymas, vizitas (13, 26, 39 ir 52 savaitės), gydymas × vizitas, Ig vartojimas (atsitiktinės atrankos sluoksniai) ir pradinis laikas virš slenkščio yra kovariantai; o pacientas yra kartotinis atsitiktinis poveikis.

**1 pav. LVS<sub>ANS</sub> bėgant laikui (valandomis) (MK vidurkis ± 95 % PI) pagal gydymo grupę (1 tyrimas)**



Santrumpos: ANS = absoliutus neutrofilų kiekis; PI = pasikliautinis intervalas; MK = mažiausi kvadratai; LVS = bendras laikas (valandomis) virš slenkstinės vertės (500 ląst./μl) per 24 valandas.  
\*52-ą savaitę 3 iš 17 placebo vartojusių pacientų pradėjęs atvirąjį tyrimo laikotarpį prieš LVS matavimą buvo duota mavoriksaforo; vienas pacientas, kuriam buvo skirta mavoriksaforo, jo nevartojo. Visi duomenys buvo įtraukti į ketinimo gydyti analizę.

Pagrindinė antrinė palyginamojo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo ALS pagerėjimas, matuojamas vidutiniu laiku (valandomis) virš 1 000 ląst./μl ALS slenkstinės vertės (LVS<sub>ALS</sub>) per 24 valandų laikotarpį. Per 52 savaičių laikotarpį LVS<sub>ALS</sub> buvo statistiškai reikšmingai didesnis pacientams, gydytiems mavoriksaforu, palyginti su placebo grupe. Žr. 7 lentelę.

**7 lentelė. Vidutinis laikas (valandomis), kurio metu buvo viršytas ALS slenkstis (LVS<sub>ALS</sub>) 1 tyrime**

		<b>Xolremdi (n = 14)</b>	<b>Placebas (n = 17)</b>	
<b>LVS<sub>ALS</sub> (valandomis)</b>				
Pradinis	Vidurkis (SN)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)	
Bendrieji MMPM rezultatai	MK vidurkis (SP)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)	
	MK vidurkis 95 % PI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)	
	Skirtumas nuo placebo grupės:			
	MK vidurkio skirtumas (SE)	11,3 (1,80)	-	
	MK vidurkio skirtumas 95 % PI	(7,5, 15,0)	-	
	P vertė <sup>1</sup>	< 0,0001	-	

Santrumpos: ALS = absoliutus limfocitų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; MK = mažiausi kvadratai; MMPM = mišraus modelio pakartotiniai matavimai; SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; LVS = laikas, kai viršyta 1 000 ląst./μl slenkstinė vertė.

<sup>[1]</sup> Rezultatai pagrįsti MMPM analize, kurioje laikas virš slenkstinės vertės yra priklausomas kintamasis; gydymas, vizitas (13, 26, 39 ir 52 savaitės), gydymas × vizitas, Ig vartojimas (atsitiktinės atrankos sluoksniai) ir pradinis laikas virš slenkščio yra kovariantai; o pacientas yra kartotinis atsitiktinis poveikis.

Mavoriksaforo veiksmingumas buvo toliau vertintas pagal bendrą infekcijos balą ir bendrą karpų pokyčio balą. Per 52 savaičių gydymo laikotarpį pagal sunkumą įvertintas bendras infekcijų balas buvo skaitmeniškai mažesnis pacientams, gydytiems mavoriksaforu [MK vidurkis (SP) 7,41 (2,805)], palyginti su placebo grupe [MK vidurkis (SP) 12,27 (2,443)], vidutinis skirtumas -4,85 [95 % PI (-12,57, 2,86)]. Panašiai, metinis infekcijos dažnis buvo skaitmeniškai mažesnis pacientams, gydytiems

mavoriksaforu [MK vidurkis (SP) 1,7 (0,5)], palyginti su placebo grupe [MK vidurkis (SP) 4,2 (0,7)], dažnio santykis 0,417 [95 % PI (0,220, 0,789)]. Per 52 savaitių laikotarpį bendras karpų pokyčio balas tarp pacientų, gydytų mavoriksaforu, ir placebo grupės nesiskyrė.

#### *II fazės tyrimas (palaikomasis)*

Atvirame II fazės tyrime (2-as tyrimas), kuriame dalyvavo 8 suaugę pacientai, sergantys WHIM sindromu, buvo įvertinta mavoriksaforo farmakodinamika, kai vieną kartą per parą buvo vartojama geriamoji dozė nuo 50 iki 400 mg. 300–400 mg dozės užtikrino ilgalaikį ANS  $\geq 600$  ląst./ $\mu$ l ir ALS  $\geq 1\ 000$  ląst./ $\mu$ l padidėjimą.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Xolremdi tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, rezultatus WHIM (karpų, hipogamaglobulinemijos, infekcijų ir mielokataksijos) sindromui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

#### Kita informacija

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

WHIM sindromu sergančių suaugusiųjų mavoriksaforo farmakokinetikos parametrai pateikiami kaip geometrinis vidurkis (VK%), jei nenurodyta kitaip. Mavoriksaforo  $C_{\max}$  nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai yra 3 304 (58,6 %) ng/ml, o AUC nuo 0 iki 24 val. ( $AUC_{0-24h}$ ) yra 13 970 (58,4 %) ng $\times$ h/ml po 400 mg dozės, vartojamos vieną kartą per parą.

#### Absorbcija

Laiko mediana (intervalas) iki  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) yra 2,8 valandos (nuo 1,9 iki 4 valandų) vartojant didžiausią patvirtintą rekomenduojamą mavoriksaforo dozę.

#### *Maisto poveikis*

Daug riebalų turintis maistas: sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 400 mg Xolremdi dozę su riebiu maistu (1 000 kalorijų, 50 % riebalų), mavoriksaforo  $C_{\max}$  sumažėjo 66 %, o AUC – 55 %.

Mažai riebalų turintis maistas: sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 400 mg Xolremdi dozę su neriebiu maistu (500 kalorijų, 25 % riebalų), mavoriksaforo  $C_{\max}$  sumažėjo 55 %, o AUC – 51 %. Be to, sveikiems tiriamiesiems po naktinio pasninkavimo pavartojus vienkartinę 400 mg Xolremdi dozę su neriebiu maistu, mavoriksaforo  $C_{\max}$  buvo 14 % didesnė, o AUC – 18 % mažesnė, palyginti su tuo, kai suvartoję Xolremdi dozę, jie nevalgė dar 4 valandas (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

Mavoriksaforo pasiskirstymo tūris yra 120 l/kg. > 93 % mavoriksaforo jungiasi su žmogaus plazmos baltymais *in vitro*.

#### Biotransformacija

Už mavoriksaforo metabolizmą daugiausia atsakingas CYP3A4, o šiek tiek mažiau – CYP2D6.

#### Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 400 mg Xolremdi dozę, mavoriksaforo galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 82 val., o stebimasis klirensas – 62 l/val. Mavoriksaforo stebimasis

klirensas yra bent iš dalies netiesinis, tačiau vartojant patvirtintą rekomenduojamą dozę tai nėra kliniškai reikšminga.

Po vienkartinės radioaktyviai žymėto mavoriksaforo dozės per 240 valandų mėginių ėmimo laikotarpį sveikų tiriamųjų organizme buvo aptikta 74,2 % suvartotos dozės, iš kurios 61,0 % suvartoto radioaktyvumo buvo aptikta išmatose, o 13,2 % (3 % nepakitusios medžiagos) – šlapime.

#### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Mavoriksaforo farmakokinetika yra netiesinio pobūdžio, kai  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-24h}$  padidėja daugiau nei proporcingai dozei ir kai dozės intervalas yra nuo 50 mg (0,125 karto didesnė už rekomenduojamą dozę) iki 400 mg. Sveiki tiriamieji, vartojantys didžiausią patvirtintą rekomenduojamą dozę, pastovią pusiausvyrinę mavoriksaforo koncentraciją pasiekia maždaug po 9–12 dienų.

#### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

2-o tyrimo metu vidutinis ANS lygis, vartojant 50–200 mg dozes, per 24 valandų dozavimo intervalą paprastai išliko mažesnis už klinikinės naudos slenkstinę vertę – 500 ląst./ $\mu$ l. Vartojant 300 mg ir 400 mg dozes, vidutinis ANS lygis viršijo slenkstinę vertę maždaug 1 valandą po dozės suvartojimo ir išliko virš jos arba ties ja per visą dozavimo intervalą. Norint pasiekti  $AUC_{ANS} \geq 600/\mu$ l ir  $AUC_{ALS} \geq 1\ 000/\mu$ l, reikėjo 300/400 mg mavoriksaforo dozės vieną kartą per parą.

#### Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Informacijos apie vaistinių preparatų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais žr. 4.5 skyriuje.

Kiti vaistiniai preparatai: Kartu vartojant mavoriksaforą, kliniškai reikšmingų kofeino (CYP1A2 substrato), losartano (CYP2C9 substrato), omeprazolo (CYP2C19 substrato), furosemido (OAT1 ir OAT3 substrato) ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos skirtumų nepastebėta.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Mavoriksaforas metabolizuojamas kepenyse. Vidutinio ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka mavoriksaforo farmakokinetikai netirta (žr. 4.2 skyrių).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Mavoriksaforo išskyrimo per inkstus kelias yra šalutinis.

Klinikinių mavoriksaforo farmakokinetikos skirtumų esant lengvam ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui (KLkr nuo 30 iki mažiau nei 90 ml/min.) nepastebėta. Mavoriksaforo farmakokinetika nebuvo tirta tiriamiesiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.2 skyrių).

##### *Senyvi žmonės*

Klinikiniuose Xolremdi tyrimuose su pacientais, sergančiais WHIM sindromu, 2 (5 %) pacientai buvo 65 metų ir vyresni, o 75 metų ar vyresnių pacientų nebuvo. Klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pakankamai 65 metų ir vyresnių pacientų, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas yra kitoks nei jaunesnių pacientų.

##### *Rasė / etninė kilmė*

Rasės / etninės kilmės įtaka mavoriksaforo sisteminiam poveikiui nežinoma.

##### *Lytis*

Lyties įtaka mavoriksaforo sisteminiam poveikiui nežinoma.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, yra toksinis poveikis sėklidėms, hepatotoksinis poveikis, tinklainės degeneracija ir atrofija.

#### Genotoksiškumas

Mavoriksaforas nebuvo genotoksiškas atliekant *in vitro* bakterijų atvirkštinės mutacijos tyrimą (Ames tyrimą), *in vitro* žmogaus limfocitų kultūros chromosomų aberacijos tyrimą arba *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Mavoriksaforo poveikio reprodukcijai ir embriono ar vaisiaus vystymuisi tyrimų su gyvūnais neatlikta. CXCR4/SDF-1 signalai atlieka svarbų vaidmenį žinduolių embriono ir vaisiaus bei placentos vystymesi. Pelėms CXCR4/- geno išjungimas yra mirtinas embrionui ir sukelia daugybinių vystymosi toksikumą, ypač kraujodaros, širdies ir kraujagyslių bei nervų sistemose. CXCR4/SDF-1 lygis taip pat atlieka pagrindinį vaidmenį stimuliuojant trofoblastų proliferaciją ir diferenciaciją, būtina tinkamam placentos augimui ir funkcijai žmonėms. Remiantis veikimo mechanizmu, Xolremdi, vartojamas nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui.

Mavoriksaforo poveikis vyrų arba moterų vaisingumui netirtas specialiuose reprodukcinės toksikologijos tyrimuose.

39 savaičių trukmės tyrime, kuriame gydymas pradėtas su jaunais, nesubrendusiais šunimis, esant poveikiui, atitinkančiam žmogaus poveikį vartojant maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę, buvo pastebėti sėklidžių pokyčiai, susiję su sėklidžių kanalėlių degeneracija / atrofija, įskaitant spermatogonijų kamieninių ląstelių išsekvojimą; panašių pokyčių nepastebėta 13 savaičių trukmės tyrime su lytiškai subrendusiais šunų patiniais ir 26 savaičių trukmės tyrime su jaunais šunimis, apimančiame brendimo laikotarpį. Mechanizmas, kuriuo mavoriksaforas gali sukelti šį poveikį, nežinomas, tačiau negalima atmesti ryšio su mavoriksaforo farmakologiniu poveikiu. Duomenų, kad šis poveikis praeis, nėra.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Kapsulės turinys

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)  
Kroskarmelozės natrio druska (E468)  
Kalcio vandenilio fosfatas dihidratas (E3431(ii))  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))  
Natrio laurilsulfatas  
Natrio stearilfumaratas

#### Kapsulės apvalkalas

Indigotinas (E132)  
Želatina (E441)  
Titano dioksidas (E171)

## Spausdinimo rašalas

Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Izopropilo alkoholis  
n-butilo alkoholis  
Propilenglikolis (E1520)  
Šelako glazūra etanolyje (E904)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

Pirmą kartą atidaryto buteliuko – 45 dienos.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno apvalus baltas buteliukas su 38 mm vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu ir etikete. Kiekviename buteliuke tarp viskozės kamšalo ir dangtelio yra vienas sausiklis.

Pakuotėje yra 60, 90 arba 120 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ ŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų šleidimą, pavadinimas ir adresas

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1–2  
73614 Schorndorf  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Xolremdi į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti šviečiamosios programos turinį ir formatą, įskaitant ryšio priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Šviečiamoji programa skirta sumažinti galimą Xolremdi sukeliama toksinio poveikio embrionui ar vaisiui riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Xolremdi, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip numatoma, skirs Xolremdi, turėtų prieigą prie šio mokamosios medžiagos paketo ir (arba) jiems būtų pateiktas šis mokamosios medžiagos paketas:

- gydytojo mokamoji medžiaga.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Xolremdi, visi pacientai / prižiūrėtojai, kurie, kaip numatoma, vartos Xolremdi, turėtų prieigą prie šio mokamosios medžiagos paketo:

- paciento kortelės.

#### **Fizinės šviečiamosios medžiagos:**

- preparato charakteristikų santraukos;
- sveikatos priežiūros specialisto vadovo.
- **Sveikatos priežiūros specialisto vadovas**
  - Xolremdi, vartojamas nėštumo metu gali pakenkti embrionui arba vaisiui.
  - Xolremdi negalima vartoti nėštumo metu.
  - Prieš pradėdant gydymą Xolremdi, reikia atlikti vaisingų moterų, gyvenančių aktyvų lytinį gyvenimą ir galinčių pastoti, nėštumo testą.
  - Kad išvengtų nėštumo gydymo Xolremdi metu ir tris savaites po paskutinės dozės, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją (pvz., dvigubo barjero kontracepciją).
  - Vyrai pacientai lytinių santykių su vaisingomis moterimis metu turi naudoti prezervatyvus, kol vartoja Xolremdi ir bent tris savaites po gydymo.
  - Jei pacientė planuoja pastoti arba pastojo, gydymą Xolremdi reikia nutraukti.
  - Paciento kortelė yra įtraukta į vaistinio preparato pakuotę, o sveikatos priežiūros specialistas, prieš pradėdamas gydymą, turi informuoti kiekvieną vaisingą pacientę ir kiekvieną vyrą pacientą, kurio partnerė yra vaisinga moteris, apie kortelės paskirtį ir svarbą.
  - Nustačius nėštumą, reikia imtis atitinkamų veiksmų, o pacientė turi būti nukreipta specialisto konsultacijai dėl galimų tolesnių veiksmų.

#### **Paciento informacijos pakuotė:**

- pakuotės lapelis;
- paciento kortelė.
- **Paciento kortelė:**
  - įspėjimas nevartoti Xolremdi nėštumo metu. Xolremdi gali kelti pavojų Jūsų negimusiam vaikui;
  - nurodymas vaisingoms moterims Xolremdi gydymo metu ir tris savaites po paskutinės dozės naudoti labai efektyvius kontracepcijos metodus (pvz., dvigubo barjero kontracepciją);
  - nurodymas pacientams vyrams Xolremdi gydymo metu ir tris savaites po paskutinės dozės lytinio akto su vaisinga moterimi partnere metu naudoti veiksmingą kontracepciją;
  - nurodymas įtarus nėštumą nedelsiant susisiekti su atitinkamu sveikatos priežiūros specialistu;
  - nurodymas perskaityti pakuotės lapelį dėl daugiau informacijos ir rekomendacijų.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS  
REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): Siekiant ištirti ilgalaikį mavoriksaforo saugumą ir veiksmingumą gydant WHIM sindromą (karpos, hipogamaglobulinemija, infekcijos ir mielokateksė), su tikslu padidinti cirkuliuojančių subrendusių neutrofilų ir limfocitų skaičių 12 metų ir vyresniems pacientams, registruotojas turi atlikti ir pateikti neintervencinio tyrimo, pagrįsto pacientų registru, rezultatus, apimančius tiek saugumo, tiek veiksmingumo vertinamąsias baigtis.	Kasmet (atliekant metinį pakartotinį vertinimą)
Siekiant užtikrinti tinkamą mavoriksaforo saugumo ir veiksmingumo stebėseną gydant 12 metų ir vyresnius pacientus, sergančius WHIM sindromu (karpos, hipogamaglobulinemija, infekcijos ir mielokateksė), su tikslu padidinti cirkuliuojančių subrendusių neutrofilų ir limfocitų skaičių, registruotojas kasmet turi teikti atnaujintą informaciją apie mavoriksaforo saugumą ir veiksmingumą.	Kasmet (atliekant metinį pakartotinį vertinimą)

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xolremdi 100 mg kietosios kapsulės  
mavoriksaforas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg mavoriksaforo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių  
90 kietųjų kapsulių  
120 kietųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Atidarius suvartoti per 45 dienas.  
Atidarymo data:

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/26/2017/001 60 kietųjų kapsulių  
EU/1/26/2017/002 90 kietųjų kapsulių  
EU/1/26/2017/003 120 kietųjų kapsulių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xolremdi

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xolremdi 100 mg kietosios kapsulės  
mavoriksaforas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg mavoriksaforo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių  
90 kietųjų kapsulių  
120 kietųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Atidarius suvartoti per 45 dienas.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/26/2017/001 60 kietųjų kapsulių  
EU/1/26/2017/002 90 kietųjų kapsulių  
EU/1/26/2017/003 120 kietųjų kapsulių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## INFORMACIJA PACIENTO KORTELEJE

Xolremdi (mavoriksaforo) paciento kortelė

### NĖŠTUMAS IR KONTRACEPCIJA

Šioje kortelėje pateikiama svarbi informacija apie Xolremdi.

- Jeigu esate nėščia arba įtariate, kad galite būti nėščia, nevartokite Xolremdi, nes tai gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.
- Jeigu galite pastoti, gydymo Xolremdi metu ir tris savaites po paskutinės dozės privalote naudoti labai veiksmingą kontracepciją (pvz., dvigubą barjerą).
- Jei esate vyras ir Jūsų partnerė gali pastoti, gydymo Xolremdi metu ir tris savaites po paskutinės dozės lytinio akto metu privalote naudoti prezervatyvą.
- Jeigu Jūs arba Jūsų partnerė įtariate nėštumą, nedelsdami susisiekite su gydytoju.

Taip pat atidžiai perskaitykite pakuotės lapelį, nes jame pateikiama svarbi informacija. Jei turite klausimų dėl Xolremdi, kreipkitės į gydytoją.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Xolremdi 100 mg kietosios kapsulės mavoriksaforas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
- Pakuotės viduje rasite paciento kortelę, kurią turite atidžiai perskaityti.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xolremdi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xolremdi
3. Kaip vartoti Xolremdi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xolremdi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Xolremdi ir kam jis vartojamas

Xolremdi sudėtyje yra veikliosios medžiagos mavoriksaforo. Mavoriksaforas priklauso vaistų, vadinamų kitais imunostimuliatoriais, grupei.

Xolremdi vartojamas WHIM (*angl. warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis*) sindromui (karpoms, hipogamaglobulinemijai, infekcijoms ir mielokateksijai) gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams.

Hipogamaglobulinemija yra būklė, kai organizme yra žemas antikūnų lygis. Mielokateksija yra būklė, kai organizmas iš kaulų čiulpų neišskiria subrendusių kraujo ląstelių.

WHIM sindromas yra paveldimas sutrikimas, kurį sukelia žmogaus genų mutacijos (pokyčiai), veikiančios imuninę sistemą, todėl organizmui sunkiau kovoti su infekcijomis. Xolremdi skiriamas pacientams, sergantiems WHIM sindromu, kurį sukelia *CXCR4* geno pokytis.

Veiklioji Xolremdi medžiaga mavoriksaforas veikia skatindama imuninių ląstelių išsiskyrimą iš kaulų čiulpų į kraują. Padidėjęs imuninių ląstelių skaičius kraujyje sumažina infekcijos riziką pacientams, sergantiems WHIM sindromu.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Xolremdi

##### Xolremdi vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija mavoriksaforui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei esate nėščia;

- jeigu vartojate vaistų, kuriuos organizme skaido kepenų fermentas (baltymas) CYP2D6, pavyzdžiui, vaistų, skirtų:
  - o malšinti kosulį (pvz., kodeinas, dekstrometorfanas);
  - o malšinti skausmą (pvz., kodeinas, tramadolis).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xolremdi, jei:

- esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti;
- jums yra QTc intervalo pailgėjimo (nenormalaus širdies elektrinio aktyvumo, kuris veikia jos ritmą) rizikos veiksnių, tokių kaip:
  - o hipokalemija (mažas kalio kiekis kraujyje),
  - o stazinis širdies nepakankamumas (kai širdis nepumpuoja kraujo taip gerai, kaip turėtų),
  - o ilgo QT intervalo sindromas (širdies ritmas, sukeliantis dažną, chaotišką širdies plakimą) arba vartojate vaistus, kurie gali pailginti QTc intervalą arba didina Xolremdi kiekį kraujyje (žr. „Kiti vaistai ir Xolremdi“).

Tai gali padidinti sunkaus šalutinio poveikio, turinčio įtakos širdies elektrinei veiklai, pvz., *Torsades de Pointes* (nenormalus širdies elektrinis aktyvumas su gyvybei pavojingu ritmo sutrikimu), sunkių aritmijų (nenormalaus arba nereguliaraus širdies plakimo) ir staigios mirties, riziką. Tokiu atveju gydytojas pašalins visus modifikuojamus QTc pailgėjimo rizikos veiksnius, patikrins Jūsų širdies elektrinį aktyvumą prieš gydymą Xolremdi ir tikrins jo metu, ir gali nuspręsti skirti Jums mažesnę dozę arba patarti nevartoti Xolremdi.

### Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniems nei 12 metų vaikams. Šiems pacientams jis nebuvo tirtas.

Neduokite šio vaisto 2–11 metų vaikams, nes nežinoma, ar jis saugus. Neduokite šio vaisto vaikams iki 2 metų, nes jis gali sukelti raidos defektų.

### Kiti vaistai ir Xolremdi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurių vaistų ir papildų **negalima vartoti kartu su Xolremdi**, nes jie gali sumažinti Xolremdi veiksmingumą, sumažindami Xolremdi kiekį kraujyje. Prieš vartodami Xolremdi pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- gydyti nerimą ir depresiją (**jonazolė**);
- gydyti vėžį (pvz., **apalutaminas, enzalutamidas, mitotanas**);
- gydyti traukulius ir kitas būkles (pvz., **karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis**);
- gydyti infekcijas (**rifampicinas**, tik vartojant  $\geq 5$  dienas).

Šie vaistai gali padidinti Xolremdi šalutinio poveikio riziką, padidindami Xolremdi kiekį kraujyje:

- vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti (pvz., **flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas**);
- antibiotikai, vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., **klaritromicinas, eritromicinas**);
- vaistai, vartojami depresijai gydyti (pvz., **nefazodonas**);
- vaistai, vartojami širdies ligoms gydyti (pvz., **amjodaronas, diltiazemas, verapamilis**).

Xolremdi gali padidinti šių vaistų šalutinio poveikio riziką, padidindamas jų kiekį kraujyje:

- vaistai, vartojami alergijos simptomams malšinti (pvz., **feksofenadinas**);
- vaistai, vartojami kraujo ligoms gydyti (pvz., **dabigatranas eteksilatas, edoksabanas**);
- vaistai virusinėms infekcijoms gydyti (pvz., **telapreviras**);
- vaistai, vartojami ŽIV infekcijai ir AIDS gydyti (pvz., **atazanaviras**);
- vaistai nuo vėžio (pvz., **ribociklibas, ceritinibas, everolimuzas**);
- antibiotikai, vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., **telitromicinas**);
- vaistai nerimui ar miego sutrikimams gydyti (pvz., **midazolamas, alprazolamas**);
- vaistas, vartojamas širdies ligai gydyti (**digoksinas**).

Xolremdi gali sumažinti šių vaistų veiksmingumą, sumažindamas jų kiekį kraujyje:

- **metforminas** – vaistas, vartojamas cukriniam diabetui gydyti.

Vartojami kartu su Xolremdi, šie vaistai gali padidinti sunkaus šalutinio poveikio, turinčio įtakos širdies elektriniam aktyvumui, riziką:

- vaistai, vartojami nereguliariam širdies ritmui gydyti (pvz., **amjodaronas, dizopiramidas, prokainamidas**).
- kiti vaistai, veikiantys širdies elektrinį aktyvumą (pvz., **chlorokinas, halofantrinas, klaritromicinas, ciprofloksacinas, levofloksacinas, azitromicinas, haloperidolis, metadonas, moksifloksacinas, bepridilis, pimozidas ir į veną leidžiamas ondansetronas**).

Prieš vartodami Xolremdi pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš pirmiau išvardytų vaistų.

### **Xolremdi vartojimas su maistu ir gėrimais**

Reikia vengti valgyti ar gerti maisto produktus, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes greipfrutai gali padidinti Xolremdi šalutinio poveikio riziką.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### Nėštumas

Nevartokite šio vaisto, jei esate nėščia, nes manoma, kad jis kenkia negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdant gydymą turite atlikti nėštumo testą ir įsitikinti, kad jo rezultatas yra neigiamas.

Duomenų apie vaisto vartojimą nėštumo metu yra mažai arba jų visai nėra. Atsižvelgiant į tai, kaip šis vaistas veikia, jis gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

#### Moterų ir vyrų kontracepcija

Xolremdi pakuotėje rasite paciento kortelę, kurią turite atidžiai perskaityti.

Jei esate galinti pastoti moteris, turite naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją (apsaugą nuo nėštumo), pvz., prezervatyvą ir diafragmą) gydymo Xolremdi metu ir tris savaites po paskutinės dozės. Gydytojas gali Jums patarti dėl tinkamų kontracepcijos metodų. Jei gydymo metu pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Jei esate vyras, lytinių santykių su galinčia pastoti moterimi metu turite naudoti prezervatyvą, kol vartojate Xolremdi ir tris savaites po paskutinės dozės. Jei Jūsų partnerė pastoja, privalote pasakyti gydytojui.

#### Žindymas

Xolremdi poveikis žindymams nebuvo tirtas. Nežinoma, ar Xolremdi išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus kūdikiui negalima atmesti.

Jei žindote kūdikį arba planuojate žindyti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas su Jumis aptars galimą Xolremdi vartojimo riziką žindymo laikotarpiu.

#### Vaisingumas

Nėra duomenų apie Xolremdi poveikį vyrų ar moterų vaisingumui. Remiantis tyrimais su gyvūnais, Xolremdi gali sumažinti vyrų vaisingumą. Prieš pradėdami gydymą pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Xolremdi gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei Jums svaigsta galva arba jaučiate, kad alpstate, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nepasijusite geriau.

### **Xolremdi sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Xolremdi**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Xolremdi dozė:

- Pacientams, sveriantiems **daugiau nei 50 kg**: 400 mg (keturios 100 mg kapsulės) – išgerti likus bent 30 minučių iki pusryčių, nevalgius po nakties.
- Pacientams, sveriantiems **iki 50 kg**: 300 mg (trys 100 mg kapsulės) – išgerti likus bent 30 minučių iki pusryčių, nevalgius po nakties.

Gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę dozę, jei vartojate kitų vaistų, kurie, vartojami kartu su Xolremdi, gali sukelti sunkų šalutinį poveikį.

Xolremdi kapsules reikia nuryti nekramtant, jų negalima atidaryti, laužyti ar kramtyti.

### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Xolremdi skirtas vartoti 12 metų ir vyresniems pacientams.

Neduokite šio vaisto 2–11 metų vaikams, nes nežinoma, ar jis saugus.

Neduokite šio vaisto vaikams iki 2 metų, nes jis gali sukelti raidos defektų.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Xolremdi dozę**

Jei netyčia išgėrėte daugiau Xolremdi nei reikėjo, nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Pamiršus pavartoti Xolremdi**

Jei pamiršote pavartoti šio vaisto ryte, praleiskite tos dienos dozę ir kitą dozę išgerkite kitą rytą įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Xolremdi**

Jūsų gydytojas turi nustatyti, kiek laiko vartoti Xolremdi ir kada gydymą galima nutraukti. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol gydytojas nenurodys to daryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas (šleikštulys)
- Pilvo skausmas
- Virškinimo sutrikimas (dispepsija)
- Viduriavimas
- Vėmimas

- Galvos skausmas
- Išbėrimas, įskaitant išbėrimą su mažomis, plokščiomis, pakitusios spalvos dėmėmis (makulinis išbėrimas), niežtintį išbėrimą ir išbėrimą su mažais, iškiliais guželiais (papulinis išbėrimas).

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos svaigimas
- Apalpimas (sinkopė)
- Kraujavimas iš nosies
- Sausa oda
- Raudonos, pleiskanojančios dėmės ant odos, lydimos niežulio ir diskomforto (psoriazinis dermatitas)

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Xolremdi**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pirmą kartą atidarius buteliuką vaistą reikia suvartoti per 45 dienas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Xolremdi sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra mavoriksaforas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg mavoriksaforo.
- Pagalbinės medžiagos:  
Kapsulės turinys: bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), kroskarmeliozės natrio druska (E468), kalcio vandenilio fosfatas dihidratas (E3431(ii)), mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)), natrio laurilsulfatas ir natrio stearilfumaratas. Žr. 2 skyrių „Xolremdi sudėtyje yra natrio“.  
Kapsulės apvalkalas: indigotinas (E132), želatina (E441) ir titano dioksidas (E171).  
Spausdinimo rašalas: koncentruotas amoniako tirpalas (E527), juodasis geležies oksidas (E172), izopropilo alkoholis, n-butilo alkoholis, propilenglikolis (E1520) ir šelako glazūra etanolyje (E904).

### **Xolremdi išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Xolremdi 100 mg tiekiamas nepermatomų baltų kietųjų kapsulių (kapsulių) su šviesiai mėlynu dangteliu pavidalu. Ant balto kapsulės korpuso juodu rašalu užrašyta „100 mg“, o ant šviesiai mėlyno dangtelio juodu rašalu užrašyta „MX4“.

Xolremdi supakuotas į didelio tankio polietileno apvalų baltą buteliuką su vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu su integruotu sausikliu ir etikete. Buteliuke yra 60, 90 arba 120 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1–2  
73614 Schorndorf  
Vokietija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

**IV PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS  
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS**

## **Europos vaistų agentūros išvados dėl**

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.