

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xolremdi 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 100 mg mavoriksafora (*mavorixafor*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Necaurspīdīgas, 1. izmēra cietās želatīna kapsulas (garums aptuveni 19,4 mm) ar baltu korpusu un gaiši zilu vāciņu. Uz kapsulas baltā korpusa ar melnu tinti ir uzdrukāts apzīmējums „100 mg”, bet uz gaiši zilā kapsulas vāciņa ar melnu tinti ir uzdrukāts apzīmējums „MX4”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xolremdi ir paredzēts lietošanai pacientiem no 12 gadu vecuma un vecākiem pacientiem WHIM (kārpu, hipogammaglobulinēmijas, infekciju un mielokateksijas) ārstēšanai, lai palielinātu cirkulējošo nobriedušo neitrofilo leikocītu un limfocītu skaitu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt tikai ārsti speciālisti ar pieredzi imūndeficīta diagnostikā vai ārstēšanā.

Devas

Ieteicamās devas ir norādītas tālāk.

- Pacienta ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: 400 mg (četras 100 mg kapsulas) iekšķīgi vienreiz dienā tukšā dūšā pēc gavēšanas visu nakti un vismaz 30 minūtes pirms ēšanas.
- Pacienta ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāka: 300 mg (trīs 100 mg kapsulas) iekšķīgi vienreiz dienā tukšā dūšā pēc gavēšanas visu nakti un vismaz 30 minūtes pirms ēšanas.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, nākamā deva jālieto paredzētajā laikā. Pacients nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaistu devu.

Devas pielāgošana

Xolremdi lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, dienas deva jāsamazina līdz 200 mg.

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, Xolremdi nevēlamās blakusparādības, kas var būt saistītas ar mavoriksafora iedarbības pastiprināšanos, jāuzrauga biežāk (skatīt 4.5. apakšpunktu), un Xolremdi dienas deva jāsamazina pakāpeniski pa 100 mg, ja klīniski nepieciešams, bet ne līdz devai, kas ir mazāka par 200 mg.

Xolremdi lietošana vienlaicīgi ar P-gp inhibitoriem

Lietojot vienlaicīgi ar P-gp inhibitoru, Xolremdi nevēlamās blakusparādības, kas var būt saistītas ar mavoriksafora iedarbības pastiprināšanos, jāuzrauga biežāk (skatīt 4.5. apakšpunktu), un Xolremdi dienas deva jāsamazina pakāpeniski pa 100 mg, ja klīniski nepieciešams, bet ne līdz devai, kas ir mazāka par 200 mg.

Īpašas pacientu grupas

QTc intervāla pagarināšanās risks

Pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanās riska faktoriem un/vai pacientiem, kuri lieto šo medikamentu vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās var pagarināt QTc intervālu, nepieciešama QTc novērtēšana un uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nepieciešama devas samazināšana, dienas deva jāsamazina pakāpeniski pa 100 mg, bet ne līdz devai, kas ir mazāka par 200 mg. Var būt nepieciešams pārtraukt Xolremdi lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem pieejamie dati ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Xolremdi drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 15 līdz mazāk nekā 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss mazāks nekā 15 ml/min) nav noteikta. Xolremdi lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 30 ml/min, tajā skaitā pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Xolremdi drošums un efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (≥ 7 punkti pēc Child-Pugh klasifikācijas) nav noteikta. Xolremdi lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Xolremdi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem, vēl nav noteikta. Dati nav pieejami.

Xolremdi nedrīkst lietot bērniem < 2 gadu vecumam, jo mavoriksafora iedarbība var izraisīt attīstības defektus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Xolremdi zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jālieto tukšā dūšā pēc nakts gavēņa un vismaz 30 minūtes pirms ēšanas. Skatīt 5.2. apakšpunktu.

Lai nodrošinātu zāļu efektivitāti un stabilitāti, kapsulas jānorij veselas, un tās nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar zālēm, kuru klīrenss ir ļoti atkarīgs no CYP2D6 (piemēram, dekstrometorfānu, kodeīnu, tramadolu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā (skatīt 4.4., 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Reproduktīvā toksicitāte

Ņemot vērā darbības mehānismu, mavoriksafors var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece (skatīt 4.3., 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Pirms Xolremdi lietošanas jāpārbauda grūtniecības stāvoklis pacientēm reproduktīvā vecumā, kurām ir reproduktīvs potenciāls un kuras iesaistās reproduktīvās darbībās. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot efektīvu kontracepcijas metodi (piemēram, dubultas metodes kontracepciju) ārstēšanas laikā ar Xolremdi un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, Xolremdi lietošanas laikā un vismaz trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto prezervatīvi dzimumakta laikā.

Ja mavoriksafors iedarbojas grūtniecības laikā, pacientei nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu un ārstēšana ar mavoriksaforu jāpārtrauc.

Lai palīdzētu veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem mazināt iespējamo embrija-augļa toksicitātes risku, VAS, kuriem ir pieredze WHIM sindroma ārstēšanā, tiks izplatīta VAS rokasgrāmata, un produkta iepakojumā tiks pievienota pacienta kartīte.

QTc intervāla pagarināšanās

Mavoriksafors izraisa no koncentrācijas atkarīgu QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Xolremdi lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm, kas pagarina QTc intervālu, var izraisīt lielāku QTc intervāla pieaugumu un nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar QTc intervāla pagarināšanos, tajā skaitā Torsade de Pointes, citas nopietnas aritmijas un pēkšņu nāvi.

Pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanās riska faktoriem (piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, pagarinātā QT sindromu, hipokalēmiju) vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas palielina mavoriksafora iedarbību, un/vai aktīvās vielas, par kurām zināms, ka tās var pagarināt QTc intervālu, ārstēšanas sākumā jākorģē jebkādi modificējami QTc intervāla pagarināšanās riska faktori un ārstēšanas laikā QTc jānovērtē un jākontrolē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Var būt nepieciešams samazināt Xolremdi devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti bez apstiprinātiem CXCR4 gēna variantiem

Xolremdi efektivitāte un drošums nav noteikts pacientiem ar WHIM sindromu, kuriem nav patogēnu CXCR4 variantu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija par Xolremdi mijiedarbību ar iespējamām vienlaicīgi lietotām zālēm ir apkopota 1., 2. un 3. tabulā.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

1. tabula. Xolremdi ietekme uz citām zālēm (piemēri ietver tālāk norādītos, bet neaprobežojas ar tiem)

Zāles pēc terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni. AUC, C_{max} , C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^a	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar Xolremdi
<i>CYP2D6 substrāti</i>		
piem., dekstrometorfāns, kodeīns, tramadols	<i>Dextromethorphan</i> ^b ↑ C_{max} , 6,5 reizes (no 5,1 līdz 8,3) ↑ AUC, 9 reizes (no 6,5 līdz 12,3)	Mavoriksafors ir CYP2D6 inhibitors. Xolremdi lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuru klīrenss ir ļoti atkarīgs no CYP2D6, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pēc mavoriksafora lietošanas pārtraukšanas CYP2D6 inhibējošā iedarbība var saglabāties, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar zālēm, kuru klīrenss ir lielā mērā atkarīgs no CYP2D6, jāapsver zāļu izvadīšanas periods, kas ilgst aptuveni 30 dienas (kas atbilst 9 eliminācijas pusperiodiem).
<i>CYP3A4 substrāti</i>		
piem., midazolāms, alprazolāms, everolims, telitromicīns, telaprevīrs, ceritinibs, ribociklībs, atazanavīrs.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C_{max} , 1,1 reizi (no 1,0 līdz 1,3) ↑ AUC, 1,7 reizes (no 1,4 līdz 2,1).	Mavoriksafors ir CYP3A4 inhibitors. Lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kur minimālas substrāta koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, biežāk jāuzrauga ar CYP3A4 substrātu saistītās nevēlamās blakusparādības.
<i>P-gp substrāti</i>		
digoksīns	<i>Digoxin</i> ^c ↑ C_{max} , 1,5 reizes (no 1,3 līdz 1,8) ↑ AUC, 1,6 reizes (no 1,4 līdz 1,9)	Lietojot Xolremdi vienlaicīgi ar digoksīnu, pirms uzsākt Xolremdi vienlaicīgu lietošanu, jānosaka digoksīna koncentrācija serumā un jāturpina uzraudzīt digoksīna koncentrācija serumā, kā ieteikts digoksīna zāļu aprakstā.
<i>Citi P-gp substrāti</i> piem., dabigatrāna eteksilāts, edoksabāns, feksofenadīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Lietojot Xolremdi vienlaicīgi ar citiem P-gp substrātiem, kur minimālas substrāta koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, biežāk jāuzrauga ar P-gp substrātu saistītās nevēlamās blakusparādības.

OCT2/MATE1 substrāti		
metformīns	<i>Metformin</i> ^d ↓ C _{max} , par 35% (no 17% līdz 49%) ↓ AUC, par 35% (no 20% līdz 47%)	Jākontrolē glikozes līmenis asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo metformīna deva. Mavoriksafors var samazināt metformīna vidējo C _{max} un AUC rādītāju, kas var samazināt metformīna efektivitāti. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms.

^a Visi mijiedarbības pētījumi ir veikti veseliem cilvēkiem.

^b Lietošana vienlaicīgi ar Xolremdi 400 mg

^c Vienreizējas perorālas transportieru kokteiļa devas, kas satur 0,25 mg digoksīna, lietošana vienlaicīgi ar Xolremdi, izmantojot devu līdz līdzsvara koncentrācijai (400 mg/dienā).

^d Vienreizējas perorālas transportieru kokteiļa devas, kas satur 10 mg metformīna, lietošana vienlaicīgi ar Xolremdi, izmantojot devu līdz līdzsvara koncentrācijai (400 mg/dienā).

2. tabula. Citu zāļu ietekme uz Xolremdi (piemēri ietver tālāk norādītos, bet neaprobežojas ar tiem)

Zāles pēc terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni. AUC, C_{max}, C_{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^a	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar Xolremdi
CYP3A4 induktori		
piem., apalutamīds, karbamazepīns, enzalutamīds, mitotāns, fenitoīns, rifampicīns, fenobarbitāls, asinszāle	Mijiedarbība nav pēģīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Mavoriksafora C _{max} ↓ Mavoriksafora AUC	Mavoriksafors ir CYP3A4 substrāts. Sagaidāms, ka lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 induktoru samazinās mavoriksafora koncentrāciju, kas var samazināt Xolremdi terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori		
piemēram, itraconazols, amiodarons, diltiazems, flukonazols, ketokonazols, klaritromicīns, eritromicīns, nefazodons.	<i>Itraconazole</i> ^b ↑ Mavoriksafora iedarbība aptuveni 2 reizes <i>Paredzams:</i> ↑ Mavoriksafora C _{max} ↑ Mavoriksafora AUC	Mavoriksafors ir CYP3A4 substrāts. Sagaidāms, ka lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem pastiprinās mavoriksafora iedarbību un var palielināt nevēlamo blakusparādību risku. Lietojot kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, dienas deva jāsamazina līdz 200 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojot kopā ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, nevēlamās blakusparādības jāuzrauga biežāk, un dienas deva jāsamazina pakāpeniski pa 100 mg, <i>ja klīniski nepieciešams</i> , bet ne līdz devai, kas ir mazāka par 200 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu).
P-gp inhibitori		
itraconazols (200 mg), verapamils	<i>Itraconazole</i> ^b ↑ Mavoriksafora iedarbība aptuveni 2 reizes <i>Paredzams:</i> ↑ Mavoriksafora C _{max} ↑ Mavoriksafora AUC	Mavoriksafors ir P-gp substrāts. Lietojot Xolremdi vienlaicīgi ar P-gp inhibitoriem, Xolremdi nevēlamās blakusparādības, kas var būt saistītas ar mavoriksafora iedarbības pastiprināšanos, jāuzrauga biežāk, un Xolremdi dienas deva jāsamazina pakāpeniski pa 100 mg, <i>ja klīniski nepieciešams</i> , bet ne līdz devai, kas ir mazāka par 200 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

^a Visi mijiedarbības pētījumi ir veikti veseliem cilvēkiem.

^b Vienlaicīga Xolremdi 200 mg un itraconazola 200 mg lietošana.

3. tabula. Antiaritmisko zāļu mijiedarbība ar citām zālēm, kas var pagarināt QT intervālu

Zāles pēc terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni. AUC, C _{max} , C _{min} vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar Xolremdi
<p>Antiaritmiskie līdzekļi (tajā skaitā, bet ne tikai, amiodarons, dizopiramīds, prokaīnamīds, hinidīns un sotalols)</p> <p>Citas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu (tajā skaitā, bet ne tikai, hlorohīns, halofantrīns, klaritromicīns, ciprofloksacīns, levofloksacīns, azitromicīns, haloperidols, metadons, moksifloksacīns, bepridils, pimoziāds un intravenozi ievadāms ondansetrons)</p>	<p>Mijiedarbība nav pētīta.</p> <p>Paredzams, ka pagarinās QTc intervālu</p>	<p>Xolremdi izraisa no koncentrācijas atkarīgu QTc intervāla pagarināšanos. Xolremdi lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm, kas saistītas ar QTc intervāla pagarināšanos, var izraisīt šī intervāla pieaugumu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).</p> <p>Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās var pagarināt QTc intervālu, nepieciešama QTc novērtēšana un uzraudzība (skatīt 4.2 un 4.4. apakšpunktu). Ja nepieciešama devas samazināšana, dienas deva jāsamazina pakāpeniski pa 100 mg, bet ne līdz devai, kas ir mazāka par 200 mg. Var būt nepieciešams pārtraukt Xolremdi lietošanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).</p>

Uzturs

Jāiesaka pacientiem izvairīties no greipfrūtu saturošu produktu lietošanas uzturā vai dzeršanā, jo greipfrūts ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors un var palielināt Xolremdi nevēlamo blakusparādību risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms Xolremdi lietošanas uzsākšanas jāpārbauda grūtniecības stāvoklis pacientēm reproduktīvā vecumā, kurām ir reproduktīvs potenciāls un kuras iesaistās reproduktīvās darbībās. Pacientēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot efektīvu kontracepcijas metodi (piemēram, dubultas metodes kontracepciju) terapijas laikā ar Xolremdi un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, Xolremdi lietošanas laikā un vismaz trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto prezervatīvi dzimumakta laikā.

Grūtniecība

Dati par mavoriksafora lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pamatojoties uz darbības mehānismu, mavoriksafors var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Xolremdi ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja grūtniecības laikā notikusi mavoriksafora iedarbība, pacientei nekavējoties jāsaazinās ar ārstu un ārstēšana ar mavoriksaforu jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Mavoriksafora lietošana sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pētīta. Nav zināms, vai mavoriksafora/metabolīti izdalās cilvēka un dzīvnieku pienā.

Nevar izslēgt risku zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti terapijas laikā un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas vai pārtraukt Xolremdi terapiju, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Xolremdi terapijas sievietei.

Fertilitāte

Mavoriksafora ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Mavoriksafora ietekme uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav pētīta noteiktos reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos. Vienā no ilgstošas iedarbības atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, kurā ārstēšana tika uzsākta jauniem suņiem pirmspubertātes vecumā, tika novērotas izmaiņas sēkliniekos. Šo atklājumu nozīme vīriešu dzimuma pacientiem nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xolremdi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jāiesaka pacientiem nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem rodas nevēlamas nervu sistēmas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk aprakstītie drošuma dati atspoguļo iedarbību 38 pacientiem ar WHIM sindromu, kuri ārstēti ar mavoriksaforu, ar ārstēšanas ilgumu no mazāk kā 6 mēnešiem (7 pacientiem) līdz 4 gadiem (7 pacientiem), ar vidējo iedarbības ilgumu – 2 gadi. Visbiežāk novērotās, ziņotās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības bija kuņģa un zarnu trakta traucējumi [slikta dūša (21,1%), caureja (18,4%), vemšana (13,2%), dispepsija (10,5%), sāpes vēderā (10,5%)], izsitumi (13,2%) un galvassāpes (10,5%).

Pēc Xolremdi lietošanas uzsākšanas var rasties kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, un šīs reakcijas parasti izzūd pirmo 3 mēnešu laikā, pat ja Xolremdi lietošana tiek turpināta.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos ar mavoriksaforu, ir uzskaitītas tālāk 4. tabulā. Tie ietvēra divus klīniskos pētījumus, kuros 38 pacienti ar WHIM sindromu tika ārstēti ar mavoriksaforu.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 4. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežumu nosaka šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reibonis	Bieži
	Sinkope	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Epistakse	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Caureja	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	Ļoti bieži
	Sausa āda	Bieži
	Psoriāzes formas dermatīts	Bieži

* šī grupa satur šādus MedDRA ieteiktos terminus:
izsitumi – makulāri izsitumi, niezoši izsitumi, papulāri izsitumi

Pediātriskā populācija

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā X4P-001-103 7 no 14 ar mavoriksaforu ārstētajiem pacientiem bija vecumā no 12 līdz < 18 gadiem. Neviena pacienta 2. fāzes pētījumā X4P-001-MKKA nebija jaunāks par 18 gadiem.

Drošuma profils pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem līdzinājās tam, kas novērots kopējā populācijā, ieskaitot pieaugušos un pusaudžus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav specifiska antidota vai terapeitiskas iejaukšanās, lai veicinātu mavoriksafora elimināciju. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams pārtraukt ārstēšanu un uzsākt simptomātisku balstterapiju atbilstoši klīniskajām indikācijām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, citi imūnstimulatori, ATKĶ kods: L03AX24

Darbības mehānisms

Mavoriksafors ir CXC hemokīna 4. tipa receptora (CXCR4) antagonists, kas bloķē CXCR4 liganda, no stromas šūnām atvasinātā faktora 1 α (SDF-1 α) / CXC hemokīna liganda 12 (CXCL12), saistīšanos. SDF-1/CXCR4 ir būtiska nozīme leukocītu transportēšanā un novadīšanā uz kaulu smadzeņu kopumu un no tā. CXCR4 receptora gēna funkciju mutāciju pieaugums, kas rodas pacientiem ar WHIM sindromu, izraisa paaugstinātu reaktivitāti uz CXCL12 un leukocītu aizturi kaulu smadzenēs. Mavoriksafors inhibē atbildes reakciju uz CXCL12 gan savvaļas tipa, gan mutētos CXCR4 variantos, kas saistīti ar WHIM sindromu. Ārstēšana ar mavoriksaforu palielina neitrofilo leukocītu, limfocītu un monocītu mobilizāciju no kaulu smadzenēm uz perifēro asinsriti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Neitrofilu absolūtais skaits (*absolute neutrophil count* - ANC) un limfocītu absolūtais skaits (*absolute lymphocyte count* - ALC) sasniedza maksimumu 4 stundas pēc Xolremdi lietošanas un atgriezās sākotnējā līmenī 24 stundu laikā pēc devas lietošanas. Lietojot mavoriksafora devas no 50 mg (0,125 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu) līdz 400 mg vienu reizi dienā, lielāka mavoriksafora iedarbība līdzsvara koncentrācijā bija saistīta ar ilgāku vidējo laiku (stundas) virs ANC sliekšņa (*time (hours) above ANC threshold* - TAT_{ANC}) 500 šūnas/μl un ilgāku vidējo laiku (stundas) virs ALC sliekšņa (*time (hours) above ALC threshold* - TAT_{ALC}) 1 000 šūnas/μl 24 stundu periodā.

Sirds elektrofizioloģija

QT pētījumā maksimālais vidējais QTc intervāla pieaugums bija 15,6 ms (90% ticamības intervāla augšējā robeža = 19,8 ms) pēc Xolremdi 800 mg lietošanas (2 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu) veselīgiem brīvprātīgajiem. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Xolremdi tika novērtēti divos klīniskajos pētījumos. Pētījums X4P-001-103 (turpmāk „1. pētījums”) bija pivotāls 3. fāzes randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums pieaugušiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma) ar WHIM sindromu. Pētījums X4P-001-MKKA (turpmāk „2. pētījums”) bija atklāts, uzturošs 2. fāzes pētījums pieaugušiem pacientiem ar WHIM sindromu.

3. fāzes pētījums (pivotāls)

Xolremdi efektivitāte pieaugušajiem un pusaudžiem ar WHIM sindromu vecumā no 12 līdz < 18 gadiem tika vērtēta 52 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 1. pētījuma periodā. Visiem iesaistītajiem pacientiem bija genotipa apstiprināts CXCR4 variants, kas atbilst WHIM sindromam, un apstiprināts rādītājs ANC ≤ 400 šūnas/μl. Mavoriksafors 400 mg tika lietots iekšķīgi vienreiz dienā pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu > 50 kg un 200 mg vienreiz dienā pusaudžiem ar ķermeņa masu ≤ 50 kg. Pacientiem bija atļauts turpināt (bet neuzsākt) imūnglobulīnu terapiju ar tādu pašu devu. Citu CXCR4 antagonistu vai granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-CSF) lietošana nebija atļauta.

Trīsdesmit viens patients tika randomizēts attiecībā 1:1 placebo (n = 17) vai mavoriksafora (n = 14) uzņemšanai vienreiz dienā 52 nedēļas. Sākotnējie pacientu demogrāfiskie dati un slimības raksturojums ir atspoguļots 5. tabulā.

5. tabula. Pacientu ar WHIM sindromu pamata demogrāfiskie dati un sākotnējie raksturlielumi (1. pētījums)

Demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Demogrāfiskie dati		
Vidējais vecums (gadi) (SN)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Vecuma grupa, n (%)	-	-
no 12 līdz < 18 gadiem	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 gadi	7 (50,0)	9 (52,9)
Dzimums, n (%)	-	-
Vīrietis	5 (35,7)	8 (47,1)
Sieviete	9 (64,3)	9 (52,9)
Rase, n (%)	-	-
Baltā	13 (93)	16 (94)
Aziātu	0	1 (6)
Cita	1 (7)	0

Demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Slimības raksturlielumi		
Sākotnējā Ig lietošana, n (%)	-	-
Jā	6 (42,9)	8 (47,1)
Sākotnējā vidējā neitrofilu absolūtā skaita (ANS) (šūnas/ μ l) vidējā standartnovirze (SN)	155 (93,8)	281 (232,7)
Sākotnējā vidējā limfocītu absolūtā skaita (ALC) (šūnas/ μ l) vidējā standartnovirze (SN)	501 (204,8)	563 (199,1)

Saīsinājumi: SN = standartnovirze; Ig = imūnglobulīns.

Piezīme. Procentuālais īpatsvars ir aprēķināts, pamatojoties uz pacientu skaitu kā saucēju katrā rādītājā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ANC uzlabošanās, mērot pēc vidējā laika (stundas) virs ANC sliekšņa (TAT_{ANC}) 500 šūnas/ μ l, kas tika novērtēts 24 stundu laikā 4 reizes visa pētījuma laikā (ik pēc 3 mēnešiem 12 mēnešus). 52 nedēļu laikā rādītājs TAT_{ANC} bija statistiski nozīmīgi lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar mavoriksaforu, salīdzinot ar placebo (skatīt 6. tabulu un 1. attēlu).

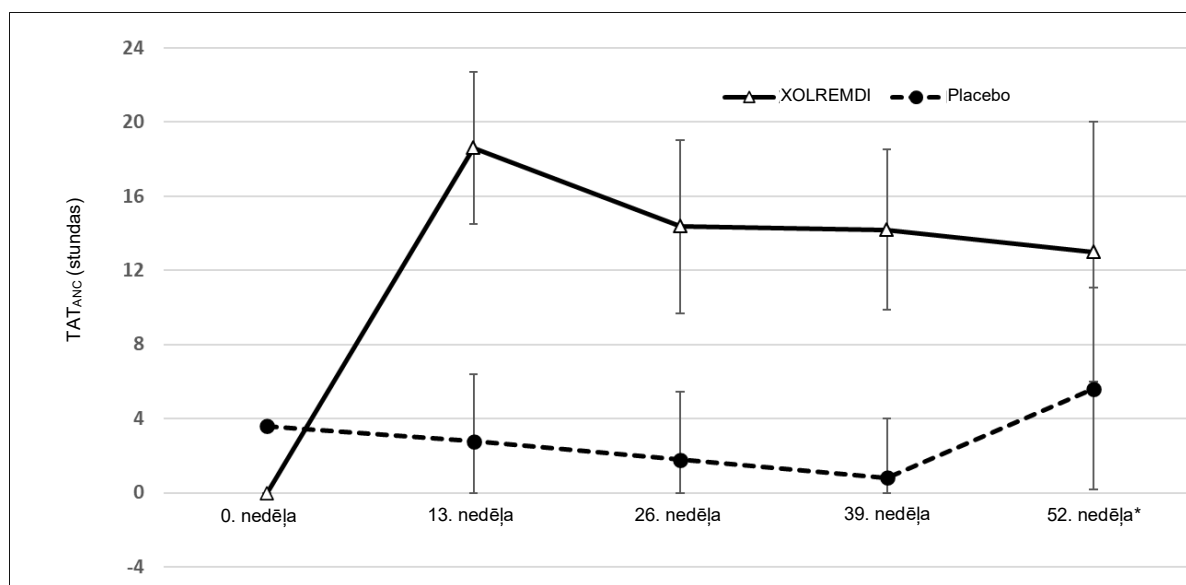
6. tabula. Vidējais laiks (stundas) virs ANC sliekšņa (TAT_{ANC}) 1. pētījumā

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (stundas)			
Sākuma stāvoklis	Vidēji (SN)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Vispārējie MMRM rezultāti	LS vidējais (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	LS vidējais 95% TI	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Atšķirība no placebo:		
	LS vidējā starpība (SE)	12,30 (2,5)	-
	LS vidējā starpība 95% TI	(7,2; 17,4)	-
	P vērtība ¹	< 0,0001	-

Saīsinājumi: ANC = neitrofilu absolūtais skaits, TI = ticamības intervāls, LS = mazākie kvadrāti, MMRM – (*mixed-model repeated measures*) = jaukto modeļu atkārtotie mērījumi, SN = standartnovirze, SE- (*standard error*) = standartkļūda, TAT = laiks virs sliekšņa 500 šūnu/ μ l.

[1] Rezultāti ir balstīti uz MMRM analīzi ar laiku virs sliekšņa kā atkarīgu mainīgo; ārstēšana, vizīte (13., 26., 39. un 52. nedēļa), ārstēšana \times vizīte, Ig lietošana (randomizācijas slāņi) un sākotnējais laiks virs sliekšņa kā kovariāti, un pacients kā atkārtots nejaušas izlases efekts.

1. attēls. TAT_{ANC} laika gaitā (stundas) (LS vidējais ± 95% TI) pēc ārstēšanas grupas (1. pētījums)



Saīsinājumi: ANC = neitrofilu absolūtais skaits, TI = ticamības intervāls, LS = mazākie kvadrāti, TAT = kopējais laiks (stundas) virs sliekšņa (500 šūnas/ μ l) 24 stundās.
 * 52. nedēļā 3 no 17 placebo pacientiem saņēma mavoriksaforu pirms TAT mērījuma, uzsākot pētījuma atklāto periodu, un viens mavoriksafora grupas pacients nelietoja mavoriksaforu. Visi dati tika iekļauti nodoma ārstēt (ITT) analizē.

Galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ALS uzlabošanās, mērot pēc vidējā laika (stundas) virs ALS sliekšņa (TAT_{ALS}) 1 000 šūnas/ μ l 24 stundu periodā. 52 nedēļu periodā rādītājs TAT_{ALS} bija statistiski nozīmīgi lielāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar mavoriksaforu, salīdzinot ar placebo. Skatīt 7. tabulu.

7. tabula. Vidējais laiks (stundas) virs ANC sliekšņa (TAT_{ANC}) 1. pētījumā

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ALC} (stundas)				
Sākuma stāvoklis	Vidēji (SN)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)	
Vispārējie MMRM rezultāti	LS vidējais (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)	
	LS vidējais 95% TI	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)	
	Atšķirība no placebo:			
	LS vidējā starpība (SE)	11,3 (1,80)	-	
	LS vidējā starpība 95% TI	(7,5; 15,0)	-	
	P vērtība ¹	< 0,0001	-	

Saīsinājumi: ANC = limfocītu absolūtais skaits, TI = ticamības intervāls, LS = mazākie kvadrāti, MMRM = jaukto modeļu atkārtotie mērījumi, SN = standartnovirze, SE = standartklūda, TAT = laiks virs sliekšņa 1 000 šūnu/ μ l.

^[1] Rezultāti ir balstīti uz MMRM analīzi ar laiku virs sliekšņa kā atkarīgu mainīgo; ārstēšana, vizīte (13., 26., 39. un 52. nedēļa), ārstēšana \times vizīte, Ig lietošana (randomizācijas slāņi) un sākotnējais laiks virs sliekšņa kā kovariāti, un pacients kā atkārtots nejausās izlases efekts.

Mavoriksafora efektivitāte tika papildus novērtēta, ņemot vērā kopējo infekcijas novērtējuma punktu skaitu un kopējo kārpas izmaiņu novērtējuma punktu skaitu. 52 nedēļu ārstēšanas perioda laikā kopējais pret smaguma pakāpi koriģētais infekcijas novērtējuma punktu skaits ar mavoriksaforu ārstēto pacientu grupā bija skaitliski mazāks [LS vidējais (SE) 7,41 (2,805)] salīdzinājumā ar placebo grupu [LS vidējais (SE) 12,27 (2,443)] ar vidējo starpību -4,85 [95% TI (-12,57; 2,86)]. Tāpat gada infekcijas rādītājs ar mavoriksaforu ārstēto pacientu grupā bija skaitliski mazāks [LS vidējais

(SE) 1,7 (0,5)] salīdzinājumā ar placebo grupu [LS vidējais (SE) 4,2 (0,7)] ar rādītāja koeficientu 0,417 [95% TI (0,220; 0,789)]. Kopējo kārpu izmaiņu novērtējuma punktu skaits starp mavoriksafora un placebo terapijas grupām 52 nedēļu periodā neatšķīrās.

2. fāzes pētījums (uzturošs)

Atklātā 2. fāzes pētījumā (2. pētījums) 8 pieaugušiem pacientiem ar WHIM sindromu tika novērtēta mavoriksafora farmakodinamika devu diapazonā no 50 līdz 400 mg, lietojot iekšķīgi vienreiz dienā. Lietojot devas no 300 līdz 400 mg, tika sasniegts noturīgs ANC pieaugums ≥ 600 šūnas/ μl un ALS pieaugums $\geq 1\ 000$ šūnas/ μl .

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Xolremdi vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par WHIM (kārpas, hipogammaglobulinēmijas, infekciju un mielokateksija) sindroma ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Cita informācija

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Mavoriksafora farmakokinētiskie parametri ir norādīti kā ģeometriskais vidējais (CV%) pieaugušajiem ar WHIM sindromu, ja vien nav norādīts citādi. Mavoriksafora līdzsvara koncentrācija C_{max} ir 3 304 (58,6%) ng/ml un AUC no 0 līdz 24 stundām ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) ir 13 970 (58,4%) ng \times h/ml pēc 400 mg lietošanas vienreiz dienā.

Uzsūkšanās

Mavoriksafora mediānais (diapazons) laiks līdz C_{max} (t_{max}) ir 2,8 stundas (1,9 līdz 4 stundas), lietojot lielāko apstiprināto ieteicamo devu.

Uztura ietekme

Maltīte ar augstu tauku saturu: mavoriksafora C_{max} samazinājās par 66% un AUC samazinājās par 55% pēc vienreizējas Xolremdi 400 mg devas lietošanas kopā ar augsta tauku satura maltīti (1 000 kalorijas, 50% tauku) veselām pētāmajām personām.

Maltīte ar zemu tauku saturu: mavoriksafora C_{max} samazinājās par 55% un AUC samazinājās par 51% pēc vienreizējas Xolremdi 400 mg devas lietošanas kopā ar zema tauku satura maltīti (500 kalorijas, 25% tauku) veselām pētāmajām personām. Turklāt pēc vienreizējas Xolremdi 400 mg devas lietošanas kopā ar zema tauku satura maltīti veselām pētāmajām personām pēc gavēšanas visu nakti novēroja par 14% augstāku mavoriksafora C_{max} un par 18% zemāku AUC, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā vēl 4 stundas pēc Xolremdi devas lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Mavoriksafora izklijes tilpums ir 120 l/kg. *In vitro* > 93% mavoriksafora saistās ar cilvēka plazmas proteīniem.

Biotransformācija

CYP3A4 un mazākā mērā CYP2D6 ir primārie mavoriksafora metabolisma izraisītāji.

Eliminācija

Mavoriksafora terminālais eliminācijas pusperiods bija 82 h ar šķietamo klīrensu 62 l/h pēc vienreizējas Xolremdi 400 mg devas lietošanas veselām pētāmajām personām. Mavoriksaforam ir vismaz daļējs nelineārs šķietamais klīrenss, tomēr, lietojot apstiprināto ieteicamo devu, tas nav klīniski nozīmīgi.

Pēc vienreizējas perorālas radioaktīvi iezīmēta mavoriksafora devas lietošanas, ņemot paraugus no veselām pētāmajām personām 240 stundu laikā, tika konstatēta lietotās devas izvadīšana 74,2% apmērā, un no tiem 61,0% ievadītās radioaktivitātes izvadījās ar fēcēm, bet 13,2% (3% neizmainītā veidā) ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Mavoriksaforam piemīt nelineāra farmakokinētika ar C_{max} un AUC_{0-24h} pieaugumu, kas ir lielāks par devai proporcionālo pieaugumu, devu diapazonā no 50 mg (0,125 reizes pārsniedz ieteicamo devu) līdz 400 mg. Mavoriksafora līdzsvara koncentrācija veselām pētāmajām personām tiek sasniegta pēc aptuveni 9 līdz 12 dienām, lietojot lielāko apstiprināto ieteicamo devu.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Vidējais ANC līmenis 2. pētījumā devām no 50 līdz 200 mg parasti saglabājās zem klīniskā ieguvuma sliekšņa 500 šūnas/ μ l 24 stundu dozēšanas intervālā. Savukārt vidējais ANC līmenis 300 mg un 400 mg devām paaugstinājās virs sliekšņa aptuveni 1 stundas laikā pēc devas lietošanas un saglabājās virs sliekšņa vai tā līmenī visā dozēšanas intervālā. Lai sasniegtu $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l un $AUC_{ALC} \geq 1\ 000/\mu$ l, bija nepieciešama mavoriksafora deva 300/400 mg vienu reizi dienā.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Informāciju par zāļu mijiedarbību ar citām zālēm skatīt 4.5. apakšpunktā.

Citas zāles: pēc vienlaicīgas mavoriksafora lietošanas netika novērotas klīniski nozīmīgas kofeīna (CYP1A2 substrāts), losartāna (CYP2C9 substrāts), omeprazola (CYP2C19 substrāts), furosemīda (OAT1 un OAT3 substrāts) un orālās kontracepcijas līdzekļu farmakokinētikas atšķirības.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Mavoriksafora tiek metabolizēts aknās. Vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz mavoriksafora farmakokinētiku nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nieru klīrenss ir nenozīmīgs mavoriksafora izvadīšanas ceļš.

Klīniski nozīmīgas mavoriksafora farmakokinētikas atšķirības vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (CL_{cr} 30 līdz mazāk nekā 90 ml/min) netika novērotas. Mavoriksafora farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Xolremdi klīniskajos pētījumos pacientiem ar WHIM sindromu 2 pacienti (5%) bija 65 gadus veci vai vecāki, bet neviens pacients nebija 75 gadus vecs vai vecāks. Klīniskajos pētījumos netika iekļauts pietiekams 65 gadus vecu un vecāku pacientu skaits, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija atšķiras no jaunāku pacientu atbildes reakcijas.

Rase/etniskā piederība

Rases/etniskās piederības ietekme uz mavoriksafora sistēmisko iedarbību nav zināma.

Dzimums

Dzimuma ietekme uz mavoriksafora sistēmisko iedarbību nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām salīdzināmas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas: toksiska ietekme uz sēkliniekiem, hepatotoksicitāte, tīklenes deģenerācija un atrofija.

Genotoksicitāte

Mavoriksafors nebija genotoksisks *in vitro* baktēriju reversās mutācijas testā (Eimsa testā), *in vitro* cilvēka limfocītu kultūras hromosomu aberāciju testā vai *in vivo* žurkām veiktā kaulu smadzeņu mikro kodolu testā.

Reproduktīvā toksicitāte

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar mavoriksaforu, lai novērtētu ietekmi uz reproduktīvo funkciju un embrija-augļa attīstību, nav veikti. CXCR4/SDF-1 signalizācijai ir būtiska nozīme zīdītāju embrija-augļa un placentas attīstībā. Pelēm CXCR4-/- „nokauts” (knockout) ir letāls embrijiem un izraisa daudzkārtēju attīstības toksicitāti, īpaši asinsrades, sirds un asinsvadu un nervu sistēmā. CXCR4/SDF-1 līmenim ir arī būtiska nozīme trofoblastu proliferācijas un diferenciacijas stimulēšanā, kas nepieciešama atbilstoši placentas augšanai un funkcijai cilvēkiem. Ņemot vērā darbības mehānismu, Xolremdi var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece.

Mavoriksafora ietekme uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav pētīta noteiktos reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos.

Uzsākot ārstēšanu jauniem suņiem pirmspubertātes vecumā, 39 nedēļas ilgā pētījumā novēroja sēklinieku kanāliņu deģenerācijas/atrofijas izmaiņas, tajā skaitā spermatogonālo cilmes šūnu skaita samazināšanos, pie iedarbības līmeņa, kas līdzvērtīgs iedarbībai cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteikto devu (*maximum recommended human dose* - MRHD), bet netika novērotas izmaiņas, kas līdzinās minētajām, 13 nedēļas ilgā pētījumā ar dzimumbriedumu sasniegušiem suņiem un 26 nedēļas ilgā pētījumā ar jauniem suņiem, kas aptvēra pubertātes periodu. Mehānisms, saskaņā ar kuru mavoriksafors var izraisīt šādu iedarbību, nav zināms, bet nevar izslēgt saistību ar mavoriksafora farmakoloģisko darbību.

Nav datu par aprakstītās iedarbības atjaunošanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts (E3431(ii))

Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))

Nātrija laurilsulfāts

Nātrija stearilfumarāts

Kapsulas apvalks

Indigotīns (E132)

Želatīns (E441)

Titāna dioksīds (E171)

Apdrukātais tinte

Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Izopropilspirts

N-butilspirts

Propilēnglikols (E1520)

Šellaka glazūra etanolā (E904)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas: 45 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Apaļa, balta augsta blīvuma polietilēna pudele ar bērniem drošu 38 mm skrūvējamu vāciņu ar etiķeti. Katra pudele satur vienu desikantu, kas izvietots starp viskozes šķiedras rullīti un vāciņu.

Iepakojumā 60, 90 vai 120 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

Hohenstaufengasse 9/DG

1010 Vienna

Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2017/001

EU/1/26/2017/002

EU/1/26/2017/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Xolremdi laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar valsts kompetento iestādi jāvienojas par izglītības programmas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītības programma ir paredzēta, lai samazinātu iespējamo embriofetālās toksicitātes risku, kas saistīts ar Xolremdi.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kuras tirgū ir pieejamas Xolremdi, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri parakstīs Xolremdi, ir piekļuve/tiek izsniegts tālāk aprakstītais izglītojošo materiālu komplekts:

- izglītojošie materiāli ārstam.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kuras tirgū ir pieejamas Xolremdi, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuri lieto Xolremdi, tiek izsniegts tālāk aprakstītais izglītojošo materiālu komplekts:

- pacienta kartīte.

Izglītojošie materiāli ārstam:

- zāļu apraksts;
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem.
- **Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem**
 - Xolremdi var kaitēt embrijam un auglim, ja to lieto grūtniece.
 - Xolremdi lietošana ir kontrindicēta grūtniecēm.
 - Pirms Xolremdi lietošanas uzsākšanas seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāizslēdz grūtniecība.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot efektīvu kontracepcijas metodi (piemēram, dubultu barjeras kontracepcijas metodi) ārstēšanas laikā ar Xolremdi un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas.
 - Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, Xolremdi lietošanas laikā un vismaz trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas dzimumakta laikā jālieto prezervatīvi.
 - Ārstēšana ar Xolremdi jāpārtrauc, ja paciente plāno grūtniecību vai viņai ir iestājusies grūtniecība.
 - Zāļu iepakojumā ir iekļauta pacienta kartīte, un veselības aprūpes speciālistam pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāinformē katra sieviete reproduktīvā vecumā un katrs vīrietis, kura partnere ir reproduktīvā vecumā, par kartītes mērķi un nozīmi.
 - Ja tiek konstatēta grūtniecība, jāveic atbilstoši pasākumi un pacientei jāsaņem atbilstoša speciālista konsultācija par iespējamo rīcību.

Informatīvie materiāli pacientam:

- lietošanas instrukcija pacientam;
- pacienta kartīte.
- **Pacienta kartīte:**
 - Brīdinājums nelietot Xolremdi grūtniecības laikā. Xolremdi rada potenciālu risku nedzimušam bērnam.
 - Norādījums sievietēm reproduktīvā vecumā Xolremdi terapijas laikā un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas lietot augsti efektīvas kontracepcijas metodes (piemēram, dubultu barjeras kontracepcijas metodi).
 - Norādījums vīriešiem Xolremdi terapijas laikā un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas dzimumakta laikā ar sievieti reproduktīvā vecumā lietot prezervatīvu.
 - Norādījums nekavējoties sazināties ar attiecīgo veselības aprūpes speciālistu, ja ir aizdomas par grūtniecību.
 - Norādījums izlasīt lietošanas instrukciju, lai iegūtu papildu informāciju un norādījumus.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): Lai pētītu mavoriksafora ilgtermiņa drošumu un efektivitāti WHIM sindroma (kārpju, hipogammaglobulinēmijas, infekciju un mielokateksijas) ārstēšanai, lai palielinātu cirkulējošo nobriedušo neitrofilo leukocītu un limfocītu skaitu pacientiem no 12 gadu vecuma un vecākiem pacientiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz neintervences pētījuma rezultāti, pamatojoties uz pacientu reģistru, kuros tiek apkopoti gan drošuma, gan efektivitātes mērķa kritēriji.	Katru gadu (ikgadējās atkārtotās novērtēšanas ietvaros)
Lai nodrošinātu atbilstošu mavoriksafora drošuma un efektivitātes uzraudzību 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar WHIM sindromu (kārpām, hipogammaglobulinēmiju, infekcijām un mielokateksiju), lai palielinātu cirkulējošo nobriedušo neitrofilo leukocītu un limfocītu skaitu, RAĪ ik gadu jāsniedz jebkādas jaunas informācijas atjauninājumi attiecībā uz mavoriksafora drošumu un efektivitāti.	Katru gadu (ikgadējās atkārtotās novērtēšanas ietvaros)

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xolremdi 100 mg cietās kapsulas
mavorixafor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg mavoriksafora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīga lietošana
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.
Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2017/001 60 cietās kapsulas
EU/1/26/2017/002 90 cietās kapsulas
EU/1/26/2017/003 120 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Xolremdi

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xolremdi 100 mg cietās kapsulas
mavorixafor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg mavoriksafora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīga lietošana
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2017/001 60 cietās kapsulas
EU/1/26/2017/002 90 cietās kapsulas
EU/1/26/2017/003 120 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA PACIENTA KARTĪTĒ

Pacienta kartīte Xolremdi (*mavorixafor*) lietotājam

GRŪTNIECĪBA UN KONTRACEPCIJA

Šī kartīte satur svarīgu informāciju par Xolremdi.

- Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nelietojiet Xolremdi, jo tas var kaitēt nedzimušam bērnam.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dubultas barjeras kontracepcijas metode) Xolremdi lietošanas laikā un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas.
- Ja Jūs esat vīrietis un Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, Xolremdi lietošanas laikā un trīs nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jums jāizmanto prezervatīvi.
- Ja Jūs vai Jūsu partnere domājat, ka varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Lūdzu, uzmanīgi izlasiet arī lietošanas instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par Xolremdi lietošanu, konsultējieties ar ārstu.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xolremdi 100 mg cietās kapsulas *mavorixafor*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Iepakojumā atradīsiet pacienta karti, kas Jums rūpīgi jāizlasa.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Xolremdi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xolremdi lietošanas
3. Kā lietot Xolremdi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xolremdi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xolremdi un kādam nolūkam to lieto

Xolremdi satur aktīvo vielu mavoriksaforu. Mavoriksafors pieder zāļu grupai, kas zināma kā citi imūnstimulatori.

Xolremdi lieto, lai ārstētu WHIM sindromu (kārpas, hipogammaglobulinēmiju, infekcijas un mielokateksiju) pacientiem no 12 gadu vecuma.

Hipogammaglobulinēmija ir stāvoklis, kad ir zems antivielu līmenis. Mielokateksija ir stāvoklis, kad organisms nespēj izvadīt nobriedušas asins šūnas no kaulu smadzenēm.

WHIM sindroms ir iedzimta slimība, ko izraisa mutācijas (izmaiņas) cilvēka gēnos, kas ietekmē imūnsistēmu, apgrūtinot organisma spēju cīnīties ar infekcijām. Xolremdi lieto pacientiem ar WHIM sindromu, ko izraisa *CXCR4* gēna izmaiņas.

Xolremdi aktīvā viela mavoriksafors darbojas, palielinot imūno šūnu kustību no kaulu smadzenēm uz asinīm. Palielināts imūnšūnu skaits asinīs samazina infekcijas risku pacientiem ar WHIM sindromu.

2. Kas Jums jāzina pirms Xolremdi lietošanas

Nelietojiet Xolremdi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mavoriksaforu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece;
- ja Jūs lietojat jebkādas zāles, ko organismā noārda aknu enzīms (olbaltumviela), ko sauc par CYP2D6, piemēram, zāles, lai:
 - o mazinātu klepu (piemēram, kodeīns, dekstrometorfāns);
 - o ārstētu sāpes (piemēram, kodeīns, tramadols).

Šādas zāles, lietojot kopā ar Xolremdi, var palielināt nopietnu blakusparādību risku, kas ietekmē sirds elektrisko aktivitāti:

- zāles, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai (piemēram, **amiodarons, disopiramīds, prokaīnamīds**);
- citas zāles, kas ietekmē sirds elektrisko aktivitāti (piemēram, **hlorokvīns, halofantrīns, klaritromicīns, ciprofloksacīns, levofloksacīns, azitromicīns, haloperidols, metadons, moksifloksacīns, bepridils, pimoziāds un intravenozi ievadīts ondansetrons**).

Pirms Xolremdi lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no iepriekšminētajām zālēm.

Xolremdi kopā ar uzturu un dzērienu

Jums jāizvairās lietot uzturā vai dzert greipfrūtus saturošos produktus, jo greipfrūti var palielināt Xolremdi blakusparādību risku.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece, jo sagaidāms, ka tās var kaitēt nedzimušam bērnam. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam.

Par zāļu lietošanu grūtniecības laikā ir maz datu vai to nav vispār. Ņemot vērā šo zāļu iedarbību, tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Sieviešu un vīriešu kontracepcija

Xolremdi iepakojumā Jūs atradīsiet pacienta kartīti, kas Jums rūpīgi jāizlasa.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Xolremdi un trīs nedēļas pēc pēdējās devas Jums jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dubultas metodes kontracepcija, tāda kā prezervatīvs un diafragma). Ārsts var ieteikt Jums piemērotas kontracepcijas metodes. Ja ārstēšanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ja esat vīrietis, Jums jālieto prezervatīvs dzimumakta laikā ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība Xolremdi lietošanas laikā un trīs nedēļas pēc pēdējās devas. Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūsu partneri iestājas grūtniecība.

Barošana ar krūti

Xolremdi nav pētīts attiecībā uz sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Xolremdi izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņim.

Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Jūsu ārsts pārrunās iespējamo(-s) Xolremdi terapijas risku(-s), kamēr barojat bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par Xolremdi ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, Xolremdi var samazināt vīriešu fertilitāti. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums jākonsultējas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xolremdi var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas reibonis vai ģībonis, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

Xolremdi satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Xolremdi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Xolremdi deva ir norādīta tālāk.

- Pacientiem, kuru ķermeņa masa **pārsniedz 50 kg**: 400 mg (četras 100 mg kapsulas) iekšķīgi vismaz 30 minūtes pirms brokastīm tukšā dūšā pēc gavēšanas visu nakti.
- Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **50 kg vai mazāka**: 300 mg (trīs 100 mg kapsulas) iekšķīgi vismaz 30 minūtes pirms brokastīm tukšā dūšā pēc gavēšanas visu nakti.

Ārsts var ieteikt Jums lietot mazāku devu, ja lietojat citas zāles, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, lietojot kopā ar Xolremdi.

Xolremdi kapsulas jānorij veselas, tās nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai sakošļāt.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Xolremdi ir paredzēts lietošanai pacientiem no 12 gadu vecuma.

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem, jo nav zināms, vai tas ir droši.

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo tas var izraisīt attīstības traucējumus.

Ja esat lietojis Xolremdi vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Xolremdi vairāk nekā noteikts, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Xolremdi

Ja esat aizmirsis lietot šīs zāles no rīta, izlaidiet dienas devu un lietojiet nākamo devu nākamajā rītā saskaņā ar grafiku. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Xolremdi

Jūsu ārstam jānosaka, cik ilgi Jums jālieto Xolremdi un kad var būt nepieciešams ārstēšanu apturēt. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, kamēr ārsts nav ieteicis to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Slikta dūša (nelabums)
- Sāpes vēderā
- Gremošanas traucējumi (dispepsija)
- Caureja
- Vemšana
- Galvassāpes
- Izsitumi, tajā skaitā izsitumi ar maziem, plakaniem, mainīgas krāsas plankumiem (makulāri izsitumi), niezoši izsitumi un izsitumi ar maziem, paceltiem uztūkumiem (papulāri izsitumi)

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Ģībonis (sinkope)
- Deguna asiņošana (epistakse)
- Sausa āda
- Sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas, ko pavada nieze un diskomforts (psoriāzes formas dermatīts)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xolremdi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles jāizlieto 45 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xolremdi satur

- Aktīvā viela ir mavoriksafors. Katra cietā kapsula satur 100 mg mavoriksafora.
- Citas sastāvdaļas ir :
Kapsulas saturs: koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts (E3431(ii)), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)), nātrija laurilsulfāts un nātrija stearilfumarāts. Skatīt 2. punktu „Xolremdi satur nātriju”.
Kapsulas apvalks: indigotīns (E132), želatīns (E441) un titāna dioksīds (E171).
Apdrukas tinte: koncentrēts amonjaka šķīdums (E527), melnais dzelzs oksīds (E172), izopropilspirts, n-butilspirts, propilēnglikols (E1520) un šellaka glazūra etanolā (E904).

Xolremdi ārējais izskats un iepakojums

Xolremdi 100 mg ir necaurspīdīgas, baltas cietās kapsulas (kapsulas) ar gaiši zilu vāciņu. Uz kapsulas baltā korpusa ar melnu tinti ir uzdrukāts apzīmējums „100 mg”, bet uz gaiši zilā kapsulas vāciņa ar melnu tinti ir uzdrukāts apzīmējums „MX4”.

Xolremdi ir iepakots apaļā, baltā augsta blīvuma polietilēna pudelē ar bērniem drošu skrūvējamu vāciņu, kas ietver desikantu un etiķeti. Pudelē ir 60, 90 vai 120 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

Ražotājs
Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.
Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

**EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ
UZ VIENU GADU**

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.