

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xolremdi 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 100 mg mavoriksafor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

Ugjennomsiktige, harde gelatinkapsler i størrelse 1 (lengde ca. 19,4 mm) med hvit hoveddel og lyseblå hette. Den hvite kapseldelen er påtrykt «100 mg» med svart blekk, og den lyseblå kapselheten er påtrykt «MX4» med svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Xolremdi er indisert til pasienter i alderen 12 år og eldre for behandling av WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinemi, infeksjoner og myelokateksi) for å øke antallet sirkulerende modne nøytrofiler og lymfocytter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun igangsettes av spesialister med erfaring innen diagnostisering eller behandling av immunsvikt.

Dosering

Den anbefalte dosen er:

- Vekt over 50 kg: 400 mg (fire kapsler à 100 mg) oralt én gang daglig på tom mage etter én natts faste, og minst 30 minutter før mat.
- Vekt under eller lik 50 kg: 300 mg (tre kapsler à 100 mg) oralt én gang daglig på tom mage etter én natts faste, og minst 30 minutter før mat.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal neste dose tas som planlagt. Pasienten skal ikke ta en dobbel dose for å kompensere for en glemt dose.

Doseendringer

Samtidig bruk av Xolremdi med sterke eller moderate CYP3A4-hemmere

Ved samtidig bruk med en sterk CYP3A4-hemmer skal den daglige dosen reduseres til 200 mg.

Ved samtidig bruk med en moderat CYP3A4-hemmer skal Xolremdi-bivirkninger som kan være forbundet med økt eksponering for mavoriksafor, overvåkes hyppigere (se pkt. 4.5), og den daglige dosen av Xolremdi skal reduseres i trinn på 100 mg etter klinisk behov, men ikke til en dose mindre enn 200 mg.

Samtidig bruk av Xolremdi med P-gp-hemmere

Ved samtidig bruk med en P-gp-hemmer skal Xolremdi-bivirkninger som kan være forbundet med økt eksponering for mavoriksafor, overvåkes hyppigere (se pkt. 4.5), og den daglige dosen av Xolremdi skal reduseres i trinn på 100 mg etter klinisk behov, men ikke til en dose mindre enn 200 mg.

Spesielle populasjoner

Risiko for QTc-forlengelse

Hos pasienter med risikofaktorer for QTc-forlengelse og/eller ved samtidig bruk med legemidler med kjent potensial for å forlenge QTc-intervallet, er vurdering og overvåking av QTc nødvendig (se pkt. 4.4). Hvis dosereduksjon er nødvendig, skal den daglige dosen reduseres trinnvis med 100 mg, men ikke til en dose mindre enn 200 mg. Det kan være nødvendig å seponere behandlingen med Xolremdi (se pkt. 4.4).

Eldre

Det finnes begrensede data på pasienter i alderen 65 år og eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av Xolremdi har ikke blitt fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15 ml/min til mindre enn 30 ml/min) eller nyresykdom i sluttstadiet (kreatininclearance mindre enn 15 ml/min). Det er ikke anbefalt å administrere Xolremdi til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med kreatininclearance ≥ 30 ml/min, inkludert hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Xolremdi har ikke blitt fastslått hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (ChildPugh-skår ≥ 7). Xolremdi anbefales ikke til bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Xolremdi hos barn i alderen 2 til 11 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Xolremdi skal ikke brukes til barn < 2 år fordi eksponering for mavoriksafor kan forårsake utviklingsdefekter (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Xolremdi er til oral bruk.

Kapselen skal tas på tom mage etter én natts faste, og minst 30 minutter før mat. Se pkt. 5.2.

For å sikre legemidlets effekt og stabilitet skal kapslene svelges hele og ikke åpnes, deles eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk sammen med legemidler som er svært avhengige av CYP2D6 for clearance (f.eks. dekstrometorfan, kodein, tramadol) (se pkt. 4.5).

Under graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Reproduksjonstoksisitet

Basert på virkningsmekanismen kan mavoriksafor forårsake fosterskade når det gis til gravide kvinner (se pkt. 4.3, 4.6 og 5.3).

For kvinnelige pasienter i fertil alder som kan bli gravide, må det fastslås om kvinnen er gravid eller ikke før oppstart av Xolremdi. Kvinnelige pasienter i fertil alder må unngå å bli gravide ved å bruke en sikker prevensjonsmetode (f.eks. dobbel barriereprevensjon) under behandling med Xolremdi og i tre uker etter siste dose (se pkt. 4.6 og 5.3).

Mannlige pasienter som har kvinnelige partnere i fertil alder, må bruke kondom under samleie mens de tar Xolremdi og i minst tre uker etter at behandlingen er avsluttet.

Dersom eksponering for mavoriksafor har forekommet under graviditet, må den kvinnelige pasienten kontakte lege umiddelbart og behandlingen med mavoriksafor seponeres.

For å bistå helsepersonell og pasienter med å begrense den potensielle risikoen for embryoføtal toksisitet til et minimum vil helsepersonell med erfaring fra behandling av WHIM-syndrom få utdelt en veiledning for helsepersonell, og legemiddelpakningen vil inneholde et pasientkort.

QTc-forlengelse

Mavoriksafor forårsaker konsentrasjonsavhengig QTc-forlengelse (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av Xolremdi med andre legemidler som forlenger QTc-intervallet, kan føre til en større økning i QTc-intervallet og bivirkninger forbundet med forlengelse av QTc-intervallet, inkludert Torsade de pointes, andre alvorlige arytmier og plutselig død.

Eventuelle modifiserbare risikofaktorer for QTc-forlengelse skal korrigeres, og QTc skal vurderes ved baseline og overvåkes under behandling som klinisk indisert hos pasienter med risikofaktorer for QTc-forlengelse (f.eks. kongestiv hjertesvikt, lang QT-tid-syndrom, hypokalemi), eller som samtidig får legemidler som øker eksponeringen for mavoriksafor og/eller virkestoffer med kjent potensial for å forlenge QTc-intervallet. Dosereduksjon (se pkt. 4.2) eller seponering av Xolremdi kan være nødvendig.

Pasienter uten bekreftede CXCR4-genvarianter

Effekt og sikkerhet av Xolremdi har ikke blitt fastslått hos pasienter med WHIM-syndrom som ikke er bærere av patogene CXCR4-varianter.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om legemiddelinteraksjon for Xolremdi med potensielle samtidige legemidler er oppsummert i tabell 1, tabell 2 og tabell 3.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Tabell 1: Effekt av Xolremdi på andre legemidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til)

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelnivåer. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max} , C_{min} ^a	Anbefaling angående samtidig administrering med Xolremdi
CYP2D6-substrater		
f.eks. dektrometorfan, kodein, tramadol	<i>Dektrometorfan</i> ^b ↑ C_{max} med 6,5 ganger (5,1 til 8,3) ↑ AUC med 9 ganger (6,5 til 12,3)	Mavoriksafor er en CYP2D6-hemmer. Samtidig bruk av Xolremdi med legemidler som er sterkt avhengige av CYP2D6 for clearance, er kontraindisert (se pkt. 4.3). Etter seponering av mavoriksafor kan den hemmende effekten på CYP2D6 vedvare. En utvaskingsperiode på omtrent 30 dager (tilsvarende 9 halveringstider) skal vurderes før oppstart av behandling med legemidler som er sterkt avhengige av CYP2D6 for clearance.
CYP3A4-substrater		
f.eks. midazolam, alprazolam, everolimus, telitromycin, telaprevir, ceritinib, ribosiklib, atazanavir	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C_{max} med 1,1 ganger (1,0 til 1,3) ↑ AUC med 1,7 ganger (1,4 til 2,1)	Mavoriksafor er en CYP3A4-hemmer. Ved samtidig bruk med CYP3A4-substrater der minimale endringer i substratkonsentrasjonen kan føre til alvorlige bivirkninger, må CYP3A4-substratrelaterte bivirkninger overvåkes hyppigere.
P-gp-substrater		
digoksin	<i>Digoksin</i> ^c ↑ C_{max} med 1,5 ganger (1,3 til 1,8) ↑ AUC med 1,6 ganger (1,4 til 1,9)	Når Xolremdi brukes samtidig med digoksin, skal digoksinkonsentrasjonen i serum måles før samtidig bruk av Xolremdi igangsettes, og overvåking av digoksinkonsentrasjonen i serum skal fortsette som anbefalt i preparatomtalen for digoksin.
<u>Andre P-gp-substrater</u> f.eks. dabigatran eteksilat, edoksaban, feksofenadin	Interaksjon har ikke blitt undersøkt.	Når Xolremdi brukes samtidig med andre P-gp-substrater der minimale endringer i substratkonsentrasjonen kan føre til alvorlige bivirkninger, må P-gp-substratrelaterte bivirkninger overvåkes hyppigere.
OCT2/MATE1-substrater		
metformin	<i>Metformin</i> ^d ↓ C_{max} med 35 % (17 til 49 %) ↓ AUC med 35 % (20 til 47 %)	Overvåk med tanke på glykemisk kontroll og juster dosen av metformin etter behov. Mavoriksafor kan redusere gjennomsnittlig C_{max} og AUC for metformin, noe som kan redusere effektiviteten til metformin. Mekanismen bak denne interaksjonen er ukjent.

^a Alle interaksjonsstudier er utført på friske personer.

^b Samtidig bruk med Xolremdi 400 mg

^c Samtidig bruk av én oral enkeltdose av en transportør-blanding inneholdende 0,25 mg digoksin med Xolremdi dosert til steady state (400 mg/dag).

^d Samtidig bruk av én oral enkeltdose av en transportør-blanding inneholdende 10 mg metformin med Xolremdi dosert til steady state (400 mg/dag).

Tabell 2: Effekt av andre legemidler på Xolremdi (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til)

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddeknivåer. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Anbefaling angående samtidig administrering med Xolremdi
CYP3A4-induktorer		
f.eks. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, fenobarbital, johannesurt	Interaksjon har ikke blitt undersøkt. <i>Forventet:</i> ↓ Mavoriksafor C _{max} ↓ Mavoriksafor AUC	Mavoriksafor er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk med en sterk CYP3A4-induktor forventes å redusere konsentrasjonen av mavoriksafor, noe som kan redusere den terapeutiske effekten av Xolremdi. Samtidig bruk anbefales ikke.
Sterke eller moderate CYP3A4-hemmere		
f.eks. itraconazol, amiodaron, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klaritromycin, erytromycin, nefazodon	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ Mavoriksafor-eksponering med omtrent 2 ganger <i>Forventet:</i> ↑ Mavoriksafor C _{max} ↑ Mavoriksafor AUC	Mavoriksafor er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk med sterke eller moderate CYP3A4-hemmere forventes å øke eksponeringen for mavoriksafor og kan øke risikoen for bivirkninger. Ved samtidig bruk med en sterk CYP3A4-hemmer skal den daglige dosen reduseres til 200 mg (se pkt. 4.2). Ved samtidig bruk med en moderat CYP3A4-hemmer skal bivirkninger overvåkes hyppigere, og den daglige dosen skal reduseres i trinn på 100 mg <i>etter klinisk behov</i> , men ikke til en dose mindre enn 200 mg (se pkt. 4.2).
P-gp-hemmere		
itraconazol (200 mg), verapamil	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ Mavoriksafor-eksponering med omtrent 2 ganger <i>Forventet:</i> ↑ Mavoriksafor C _{max} ↑ Mavoriksafor AUC	Mavoriksafor er et substrat av P-gp. Når Xolremdi brukes samtidig med P-gp-hemmere, skal Xolremdi-bivirkninger som kan være forbundet med økt eksponering for mavoriksafor, overvåkes hyppigere, og den daglige dosen av Xolremdi skal reduseres i trinn på 100 mg <i>etter klinisk behov</i> , men ikke til en dose mindre enn 200 mg (se pkt. 4.2).

^a Alle interaksjonsstudier er utført på friske personer.

^b Samtidig bruk av Xolremdi 200 mg med 200 mg itraconazol.

Tabell 3: Interaksjon mellom antiarytmika og andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddeknivåer. Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling angående samtidig administrering med Xolremdi
Antiarytmika (inkludert, men ikke begrenset til, amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol) Andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (inkludert, men ikke begrenset til, klorokin, halofantrin, klaritromycin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromycin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid og intravenøs ondansetron)	Interaksjon har ikke blitt undersøkt. Forventes å forlenge QTc-intervallet	Xolremdi forårsaker konsentrasjonsavhengig QTc-forlengelse. Samtidig bruk av Xolremdi med andre legemidler som er forbundet med QTc-forlengelse, kan føre til en økning i QTc-intervallet (se pkt. 4.4 og 5.1). Ved samtidig bruk med legemidler med kjent potensial for å forlenge QTc-intervallet, er vurdering og overvåking av QTc nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis dosereduksjon er nødvendig, skal den daglige dosen reduseres trinnvis med 100 mg, men ikke til en dose mindre enn 200 mg. Det kan være nødvendig å seponere behandlingen med Xolremdi (se pkt. 4.2 og 4.4).

Mat

Pasienter skal rådes til å unngå å spise eller drikke produkter med grapefrukt, da grapefrukt er en sterk CYP3A4-hemmer og kan øke risikoen for å få bivirkninger av Xolremdi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

For kvinnelige pasienter i fertil alder som kan bli gravide, må det fastslås om kvinnen er gravid eller ikke før oppstart av Xolremdi. Kvinnelige pasienter i fertil alder må unngå å bli gravide ved å bruke en sikker prevensjonsmetode (f.eks. dobbel barriereprevensjon) under behandling med Xolremdi og i tre uker etter siste dose (se pkt. 4.4).

Mannlige pasienter som har kvinnelige partnere i fertil alder, må bruke kondom under samleie mens de tar Xolremdi og i minst tre uker etter at behandlingen er avsluttet.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av mavoriksafor hos gravide kvinner.

Basert på virkningsmekanismen kan mavoriksafor forårsake fosterskade når det gis til gravide kvinner (se pkt. 5.3).

Xolremdi er kontraindisert under graviditet (se avsnitt 4.3).

Dersom eksponering for mavoriksafor har forekommet under graviditet, må den kvinnelige pasienten kontakte lege umiddelbart og behandlingen med mavoriksafor seponeres.

Amming

Mavoriksafor har ikke blitt undersøkt hos ammende kvinner. Det er ukjent om mavoriksafor/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker og melk hos dyr.

En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av Xolremdi-behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre under behandling og i tre uker etter siste dose, eller om behandlingen med Xolremdi skal seponeres.

Fertilitet

Effekten av mavoriksafor på fertilitet hos mennesker er ikke kjent. Effekten av mavoriksafor på fertilitet hos menn eller kvinner har ikke blitt undersøkt i egne studier av reproduksjonstoksikologi. I studier av kronisk toksisitet ved gjentatt dosering ble det observert testikkelforandringer i én studie der behandling ble igangsatt hos unge prepubertale hunder. Relevansen av disse funnene for mannlige pasienter er ikke kjent (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xolremdi kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever bivirkninger fra nervesystemet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor gjenspeiler eksponering hos 38 pasienter med WHIM-syndrom behandlet med mavoriksafor, med en behandlingsvarighet fra mindre enn 6 måneder (7 pasienter) til 4 år (7 pasienter), med en median eksponeringsvarighet på 2 år. De vanligste bivirkningene som ble observert, uansett grad, var gastrointestinale bivirkninger [kvalme (21,1 %), diaré (18,4 %), oppkast (13,2 %), dyspepsi (10,5 %), abdominalsmerter (10,5 %)], utslett (13,2 %) og hodepine (10,5 %).

Gastrointestinale bivirkninger kan oppstå etter oppstart av Xolremdi. Disse reaksjonene opphører vanligvis i løpet av de første 3 månedene, selv om behandlingen med Xolremdi fortsetter.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier med mavoriksafor er listet opp nedenfor i tabell 4. Disse inkluderte to kliniske studier der 38 pasienter med WHIM-syndrom ble behandlet med mavoriksafor.

Bivirkningene er listet opp i tabell 4 i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlig
	Svimmelhet	Vanlig
	Synkope	Vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Vanlig

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Svært vanlig
	Diaré	Svært vanlig
	Dyspepsi	Svært vanlig
	Abdominalsmerte	Svært vanlig
	Oppkast	Svært vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Utslett*	Svært vanlig
	Tørr hud	Vanlig
	Psoriasiform dermatitt	Vanlig

*Følgende gruppering inneholder følgende foretrukne MedDRA-termer:

Utslett: makuløst utslett, kløende utslett, papuløst utslett

Pediatrisk populasjon

I den pivotale fase 3-studien X4P-001-103 var 7 av 14 pasienter som ble behandlet med mavoriksafor, i alderen 12 til < 18 år. Ingen pasienter i fase 2-studien X4P-001-MKKA var yngre enn 18 år.

Sikkerhetsprofilen hos pasienter i alderen 12 til < 18 år var lik den som ble observert i den generelle populasjonen, inkludert voksne og ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen særskilt antidot eller en terapeutisk intervensjon som øker eliminasjonen av mavoriksafor. Ved overdosering anbefales det å stoppe behandlingen og starte støttende symptombehandling som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulerende midler, Andre immunstimulerende midler, ATC-kode: L03AX24

Virkningsmekanisme

Mavoriksafor er en CXC-kjemokinreseptor 4 (CXCR4)-antagonist som blokkerer bindingen av CXCR4-liganden, stromalderivert faktor-1 α (SDF-1 α)/CXC-kjemokinligand 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 spiller en rolle i migrering og homing av leukocytter til og fra benmargsrommet. Gain of function-mutasjoner i CXCR4-reseptorgenet som forekommer hos pasienter med WHIM-syndrom, fører til økt respons på CXCL12 og retensjon av leukocytter i benmargen. Mavoriksafor hemmer responsen på CXCL12 i både villtype og muterte CXCR4-varianter assosiert med WHIM-syndrom. Behandling med mavoriksafor fører til økt mobilisering av nøytrofiler, lymfocytter og monocytter fra benmargen inn i perifer sirkulasjon.

Farmakodynamiske effekter

Absolutt nøytrofiltall (ANC) og absolutt lymfocyttall (ALC) nådde en topp 4 timer etter dosering med Xolremdi og gikk tilbake til baseline innen 24 timer etter dosering. Ved mavoriksafordoser på 50 mg (0,125 ganger maksimal anbefalt dose) til 400 mg én gang daglig, var høyere

mavoriksaforeksponering ved steady state forbundet med lengre gjennomsnittlig tid (timer) over ANC-terskelen (TAT_{ANC}) på 500 celler/ μ l og lengre gjennomsnittlig tid (timer) over ALC-terskelen (TAT_{ALC}) på 1 000 celler/ μ l over en 24-timersperiode.

Hjertets elektrofysiologi

I en QT-studie var den maksimale gjennomsnittlige økningen i QTc-intervallet 15,6 ms (øvre grense for 90 % konfidensintervall = 19,8 ms) etter administrering av Xolremdi 800 mg (2 ganger maksimal anbefalt dose) hos friske frivillige. Se pkt. 4.4.

Klinisk effekt og sikkerhet

Xolremdi ble vurdert i to kliniske studier. Studie X4P-001-103 (heretter studie 1) var en pivotal, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, klinisk fase 3-studie hos voksne og ungdom (12 år og eldre) med WHIM-syndrom. Studie X4P-001-MKKA (heretter studie 2) var en støttende, åpen fase 2-studie hos voksne pasienter med WHIM-syndrom.

Fase 3-studie (pivotal)

Effekten av Xolremdi hos pasientgruppen voksne og ungdom i alderen 12 til < 18 år med WHIM-syndrom ble evaluert i den 52 uker lange, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte perioden av studie 1. Alle inkluderte pasienter hadde en genotypebekreftet variant av CXCR4 som var konsistent med WHIM-syndrom, og et bekreftet $ANC \leq 400$ celler/ μ l. Mavoriksafor 400 mg ble administrert oralt én gang daglig til voksne og ungdom som veide > 50 kg, og 200 mg én gang daglig til ungdom som veide ≤ 50 kg. Pasientene fikk fortsette (men ikke starte) med immunglobulinbehandling med samme dose. Bruk av andre CXCR4-antagonister eller granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) var ikke tillatt.

Trettien pasienter ble randomisert 1:1 til å motta enten placebo (n = 17) eller mavoriksafor (n = 14) én gang daglig i 52 uker. Pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved baseline er vist i tabell 5.

Tabell 5: Demografi ved baseline og karakteristika ved baseline hos pasienter med WHIM syndrom (studie 1)

Demografi og sykdomskarakteristika	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Demografi		
Alder (år) gjennomsnitt (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Aldersgruppe, n (%)	-	-
12 til < 18 år	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 år	7 (50,0)	9 (52,9)
Kjønn, n (%)	-	-
Mann	5 (35,7)	8 (47,1)
Kvinne	9 (64,3)	9 (52,9)
Rase, n (%)	-	-
Hvit	13 (93)	16 (94)
Asiatisk	0	1 (6)
Annen	1 (7)	0
Sykdomskarakteristika		
Ig-bruk ved baseline, n (%)	-	-
Ja	6 (42,9)	8 (47,1)
Gjennomsnittlig absolutt nøytrofiltall (ANC) (celler/ μ l) ved baseline (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Gjennomsnittlig absolutt lymfocytall (ALC) (celler/ μ l) ved baseline (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Forkortelser: SD = standardavvik; Ig = immunglobulin.

Merknad: Prosentandeler er beregnet basert på antall pasienter innenfor hver karakteristikk som nevner.

Det primære effektendepunktet var forbedring i ANC målt ved gjennomsnittlig tid (timer) over ANC-terskelen (TAT_{ANC}) på 500 celler/ μ l, som ble vurdert over en 24-timersperiode 4 ganger i løpet av studien (hver 3. måned i 12 måneder). I løpet av 52-ukersperioden var TAT_{ANC} statistisk signifikant høyere hos pasienter behandlet med mavoriksafor sammenlignet med placebo. Se tabell 6 og figur 1.

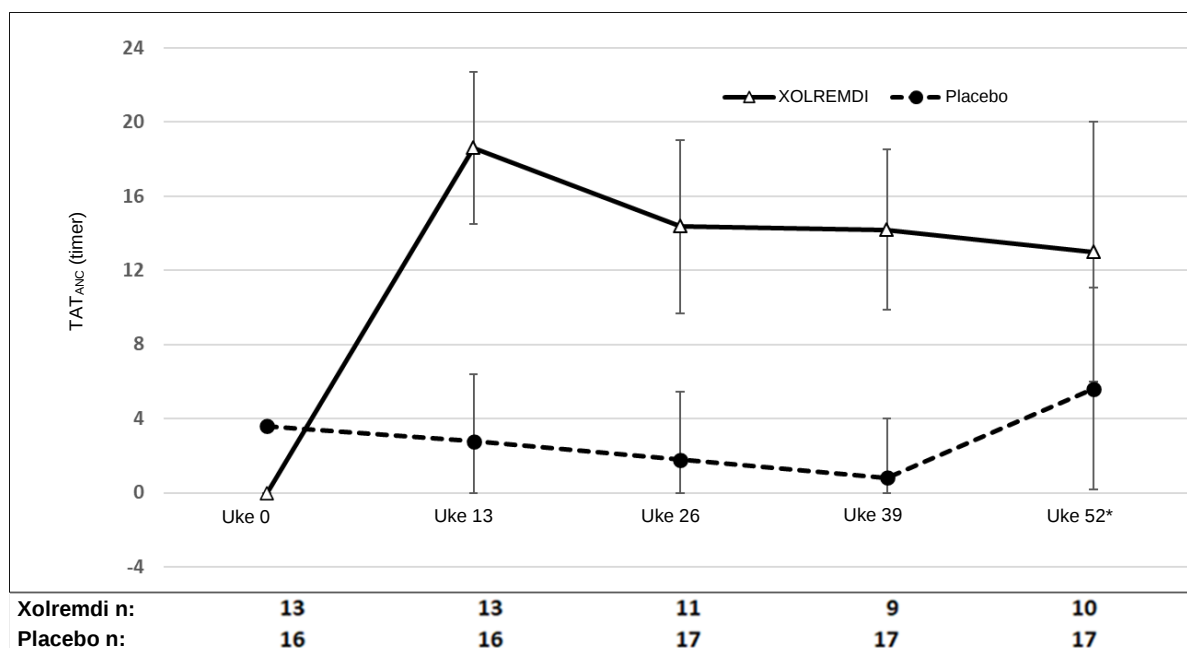
Tabell 6: Gjennomsnittlig tid (timer) over ANC-terskel (TAT_{ANC}) i studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (timer)			
Baseline	Gjennomsnitt (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Samlede MMRM- resultater	LS-gjennomsnitt (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	LS-gjennomsnitt 95 % KI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)
	Forskjell fra placebo:		
	Forskjell i LS-gjennomsnitt (SE)	12,30 (2,5)	-
	Forskjell i LS-gjennomsnitt 95 % KI	(7,2, 17,4)	-
	P-verdi ¹	< 0,0001	-

Forkortelser: ANC = absolutt nøytrofilitall, KI = konfidensintervall, LS = minste kvadraters metode, MMRM = blandet modell med gjentatte målinger, SD = standardavvik, SE = standardfeil, TAT = tid over terskelen på 500 celler/ μ l.

[1] Resultatene er basert på en MMRM-analyse med tid over terskel som en avhengig variabel; behandling, besøk (uke 13, 26, 39 og 52), behandling $\times$ besøk, Ig-bruk (randomiseringsstrata) og baseline-tid over terskel som kovariater; og pasient som den gjentatte tilfeldige effekten.

Figur 1: TAT_{ANC} over tid (timer) (LS-gjennomsnitt $\pm$ 95 % KI) etter behandlingsgruppe (studie 1)



Forkortelser: ANC = absolutt nøytrofilitall, KI = konfidensintervall, LS = minste kvadraters metode, TAT = total tid (timer) over terskel (500 celler/ μ l) i løpet av 24 timer.

*I uke 52 fikk 3 av 17 placebopasienter mavoriksafor før TAT -målingen da de gikk inn i den åpne perioden av studien; én mavoriksafor-pasient tok ikke mavoriksafor. Alle data ble inkludert i ITT-analysen.

Det viktigste sekundære effektendepunktet var forbedring i ALC målt ved gjennomsnittlig tid (timer) over ALC-terskelen (TAT_{ALC}) på 1 000 celler/ μ l i løpet av en 24-timersperiode. I løpet av 52-ukersperioden var TAT_{ALC} statistisk signifikant høyere hos pasienter behandlet med mavoriksafor sammenlignet med placebo. Se tabell 7.

Tabell 7: Gjennomsnittlig tid (timer) over ALC-terskel (TAT_{ALC}) i studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC} (timer)			
Baseline	Gjennomsnitt (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Samlede MMRM- resultater	LS-gjennomsnitt (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	LS-gjennomsnitt 95 % KI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)
	Forskjell fra placebo:		
	Forskjell i LS-gjennomsnitt (SE)	11,3 (1,80)	-
	Forskjell i LS-gjennomsnitt 95 % KI	(7,5, 15,0)	-
	P-verdi ¹	< 0,0001	-

Forkortelser: ALC = absolutt lymfocytall, KI = konfidensintervall, LS = minste kvadraters metode, MMRM = blandet modell med gjentatte målinger, SD = standardavvik, SE = standardfeil, TAT = tid over terskelen på 1 000 celler/ μ l.

^[1] Resultatene er basert på en MMRM-analyse med tid over terskel som en avhengig variabel; behandling, besøk (uke 13, 26, 39 og 52), behandling $\times$ besøk, Ig-bruk (randomiseringsstrata) og baseline-tid over terskel som kovariater; og pasient som den gjentatte tilfeldige effekten.

Effekten av mavoriksafor ble videre vurdert etter total infeksjonsskår og total vorteendringsskår. I løpet av hele den 52-ukers behandlingsperioden var den totale infeksjonsskåren, vektet etter infeksjonens alvorlighetsgrad, tallmessig lavere hos pasienter behandlet med mavoriksafor [LS-gjennomsnitt (SE) 7,41 (2,805)] sammenlignet med placebobehandlede pasienter [LS-gjennomsnitt (SE) 12,27 (2,443)] med en gjennomsnittlig forskjell på -4,85 [95 % KI (-12,57, 2,86)]. På samme måte var den årlige infeksjonsraten tallmessig lavere hos mavoriksaforbehandlede pasienter [LS-gjennomsnitt (SE) 1,7 (0,5)] sammenlignet med placebobehandlede pasienter [LS-gjennomsnitt (SE) 4,2 (0,7)] med et rateforhold på 0,417 [95 % KI (0,220, 0,789)]. Det var ingen forskjell i totale vorteendringsskårer mellom mavoriksafor- og placebobehandlingsgruppene i løpet av 52-ukersperioden.

Fase 2-studie (støttende)

I en åpen fase 2-studie (studie 2) med 8 voksne pasienter med WHIM-syndrom ble farmakodynamikken til mavoriksafor evaluert i doseringsområdet 50 til 400 mg administrert oralt én gang daglig. Dosier på 300 til 400 mg oppnådde vedvarende økninger i ANC $\geq$ 600 celler/ μ l og ALC $\geq$ 1 000 celler/ μ l.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xolremdi i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinemi, infeksjoner og myelokateksi) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Annen informasjon

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parametrene for mavoriksafor presenteres som geometrisk gjennomsnitt (CV%) hos voksne med WHIM-syndrom med mindre annet er spesifisert. C_{max} for mavoriksafor ved steady state er 3 304 (58,6 %) ng/ml, og AUC fra 0 til 24 timer (AUC_{0-24t}) er 13 970 (58,4 %) ng $\times$ t/ml etter 400 mg én gang daglig.

Absorpsjon

Median (variasjon) tid til $C_{\max}$ ($t_{\max}$) for mavoriksafor er 2,8 timer (1,9 til 4 timer) ved høyeste godkjente anbefalte dose.

Effekt av mat

Måltid med mye fett: $C_{\max}$ for mavoriksafor ble redusert med 66 % og AUC ble redusert med 55 % etter administrering av en enkeltdose av Xolremdi 400 mg sammen med et fettriikt måltid (1 000 kalorier, 50 % fett) til friske personer.

Måltid med lite fett: $C_{\max}$ for mavoriksafor ble redusert med 55 % og AUC ble redusert med 51 % etter administrering av en enkeltdose av Xolremdi 400 mg sammen med et fettfattig måltid (500 kalorier, 25 % fett) til friske personer. I tillegg ble det observert 14 % høyere $C_{\max}$ for mavoriksafor og 18 % lavere AUC etter administrering av en enkeltdose av Xolremdi 400 mg med et fettfattig måltid til friske personer etter én natts faste sammenlignet med faste i ytterligere 4 timer etter Xolremdi-dosen (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til mavoriksafor er 120 l/kg. Mavoriksafor er > 93 % bundet til human plasmaproteiner *in vitro*.

Biotransformasjon

CYP3A4 og, i mindre grad, CYP2D6 er primært ansvarlige for metabolismen av mavoriksafor.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden til mavoriksafor var 82 timer med en tilsynelatende clearance på 62 l/t etter administrering av en enkeltdose av Xolremdi 400 mg hos friske forsøkspersoner. Mavoriksafor viser minst delvis ikke-lineær tilsynelatende clearance; dette er imidlertid ikke klinisk signifikant ved den anbefalte dosen.

Etter en oral enkeltdose med radiomerket mavoriksafor ble 74,2 % av den administrerte dosen gjenfunnet, hvorav 61,0 % av administrert radioaktivitet ble gjenfunnet i feces og 13,2 % (3 % uendret) ble gjenfunnet i urinen i løpet av en 240-timers innsamlingsperiode hos friske personer.

Linearitet/ikke-linearitet

Mavoriksafor viser ikke-lineær farmakokinetikk med større enn doseproporsjonale økninger i $C_{\max}$ og AUC_{0-24t} over et doseområde på 50 mg (0,125 ganger anbefalt dose) til 400 mg. Steady state for mavoriksafor nås etter omtrent 9 til 12 dager hos friske personer ved høyeste godkjente anbefalte dose.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I studie 2 forble gjennomsnittlige ANC-nivåer for doser på 50 til 200 mg generelt under grenseverdien for klinisk nytte på 500 celler/ μ l i løpet av doseringsintervallet på 24 timer. For 300 mg og 400 mg steg gjennomsnittlige ANC-nivåer over grenseverdien med omtrent 1 time etter dosering og forble over eller på terskelnivået gjennom hele doseringsintervallet. En mavoriksafordose på 300/400 mg én gang daglig var nødvendig for å oppnå $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l og $AUC_{ALC} \geq 1\,000/\mu$ l.

Studier av legemiddelinteraksjon

For informasjon om legemiddelinteraksjoner med andre legemidler, se pkt. 4.5.

Andre legemidler: Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til koffein (CYP1A2-substrat), losartan (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), furosemid (OAT1- og OAT3-substrat) og orale prevensjonsmidler ble observert etter samtidig bruk med mavoriksafor.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Mavoriksafor metaboliseres av leveren. Effekten av moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til mavoriksafor er ikke undersøkt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Clearance via nyrene er en mindre utskillelsesvei for mavoriksafor.

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til mavoriksafor ble observert ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 ml/min til mindre enn 90 ml/min). Farmakokinetikken til mavoriksafor er ikke undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet (se pkt. 4.2).

Eldre

I kliniske studier av Xolremdi hos pasienter med WHIM-syndrom var to (5 %) pasienter 65 år eller eldre, og ingen pasienter var 75 år eller eldre. Kliniske studier inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og eldre til å avgjøre om de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Rase/etnisitet

Effekten av rase/etnisitet på systemisk eksponering for mavoriksafor er ikke kjent.

Kjønn

Effekten av kjønn på systemisk eksponering for mavoriksafor er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning: testikkeltoksisitet, hepatotoksisitet, retinal degenerasjon og atrofi.

Gentoksisitet

Mavoriksafor var ikke gentoksisk i en *in vitro*, bakteriell, revers mutasjonsanalyse (Ames-test), i en *in vitro* kromosomavviksanalyse i human lymfocytkultur, eller i en *in vivo* mikronukleusanalyse av benmarg fra rotte.

Reproduksjonstoksisitet

Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr med mavoriksafor for å evaluere effekter på reproduksjon og embryoføtal utvikling. CXCR4/SDF-1-signalering spiller en viktig rolle i utviklingen av embryoer, fostre og placenta hos pattedyr. Hos mus er CXCR4^{-/-} knockout embryodødelig og forårsaker flere utviklingstoksisiteter, særlig i det hematopoietiske og kardiovaskulære systemet og nervesystemet. CXCR4/SDF-1-nivåer spiller også en viktig rolle i å stimulere proliferasjon og differensiering av trofoblaster, som er nødvendig for hensiktsmessig vekst og funksjon av placenta hos mennesker. Basert på virkningsmekanismen kan Xolremdi forårsake fosterskade når det gis til gravide kvinner.

Effekten av mavoriksafor på fertilitet hos menn eller kvinner har ikke blitt undersøkt i egne studier av reproduksjonstoksikologi.

I en 39-ukers studie med oppstart av behandling hos unge prepubertale hunder ble det observert testikkelforandringer i form av degenerasjon/atrofi i sædkanaler, inkludert deplesjon av spermatogonale stamceller, ved eksponeringsnivåer tilsvarende menneskelig eksponering ved

maksimal anbefalt høyeste dose. Lignende endringer ble ikke observert i en 13-ukers hundestudie på kjønnsmodne hannhunder og i en 26-ukers hundestudie på unge hunder som dekket pubertetsperioden. Mekanismen som ligger til grunn for denne effekten av mavoriksafor, er ikke kjent, men en sammenheng med mavoriksafors farmakologiske virkning kan ikke utelukkes. Det finnes ingen data på opphør av denne effekten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Kolloidal vannfri silika (E 551)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat (E3431(ii))
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Natriumlaurylsulfat
Natriumstearyl fumarat

Kapselskall

Indigotin (E132)
Gelatin (E441)
Titandioksid (E171)

Trykkfarge

Konsentrert ammoniakkoppløsning (E527)
Svart jernoksid (E172)
Isopropanol
n-butylalkohol
Propylenglykol (E1520)
Skjellakkglasur oppløst i etanol (E904)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter første åpning av flasken: 45 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rund, hvit boks i høydensitetspolyetylen med 38 mm barnesikkert skrulokk med etikett. Hver boks inneholder én pakke tørkemiddel mellom rayonremsen og lokket.

Pakningsstørrelser på 60, 90 eller 120 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. april 2026

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Tyskland

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Xolremdi i den enkelte medlemsstat skal innehaveren av markedsføringstillatelsen komme til enighet med den respektive nasjonale kompetente myndighet om innholdet i og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder og andre aspekter ved programmet.

Opplæringsmateriellet er ment å redusere den potensielle risikoen for embryoføtal toksisitet forbundet med Xolremdi.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal i hver medlemsstat der Xolremdi markedsføres, sørge for at alt helsepersonell som forventes å forskrive Xolremdi, har tilgang til / mottar følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmaterieil for lege

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal i hver medlemsstat der Xolremdi markedsføres, sørge for at alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Xolremdi, mottar følgende opplæringspakke:

- Pasientkort

Opplæringsmaterieil for lege:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell

Veiledning for helsepersonell

- o Xolremdi kan forårsake embryoføtale skader når det gis til gravide kvinner.
- o Xolremdi er kontraindisert hos gravide kvinner.
- o For kvinnelige pasienter i fertil alder som kan bli gravide, må det fastslås om kvinnen er gravid eller ikke før oppstart av Xolremdi.
- o Kvinnelige pasienter i fertil alder må unngå å bli gravide, ved å bruke en sikker prevensjonsmetode (f.eks. dobbel barriereprevensjon) under behandling med Xolremdi og i tre uker etter siste dose.
- o Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke kondom under samleie mens de tar Xolremdi, og i minst tre uker etter at behandlingen er avsluttet.
- o Behandling med Xolremdi skal seponeres dersom en pasient planlegger å bli gravid eller har blitt gravid.
- o Legemiddelpakningen inneholder et pasientkort, og helsepersonell skal informere alle kvinnelige pasienter i fertil alder og alle mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder om formålet med og viktigheten av kortet før behandlingsstart.
- o Egnede tiltak skal iverksettes hvis graviditet oppdages, og pasienten skal få egnet rådgivning fra spesialist om mulige tiltak.

Pasientinformasjonspakke:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort

Pasientkort:

- o Advarsel om ikke å ta Xolremdi hvis man er gravid. Xolremdi utgjør en potensiell risiko for det ufødte barnet.
- o Instruksjoner om å bruke svært sikker prevensjon (f.eks. dobbel barriereprevensjon) under behandling med Xolremdi og i tre uker etter siste dose.
- o Instruksjoner til mannlige pasienter om å bruke sikker prevensjon under samleie med en partner i fertil alder under behandling med Xolremdi, og i minst tre uker etter siste dose.
- o Instruksjoner til pasientene om å kontakte helsepersonell umiddelbart ved mistanke om graviditet.
- o Instruksjoner til pasientene om å lese pakningsvedlegget for ytterligere informasjon og veiledning.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å undersøke langsiktig sikkerhet og effekt av mavoriksafor i behandling av WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinemi, infeksjoner og myelokateksi) med sikte på å øke antallet sirkulerende modne nøytrofiler og lymfocytter hos pasienter som er 12 år og eldre, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene av en ikke-intervensjonsstudie basert på et register, hos pasienter som samler inn både sikkerhets- og effektendepunkter.	Årlig (innen den årlige revurderingen)
For å sikre tilstrekkelig overvåkning av sikkerhet og effekt av mavoriksafor hos pasienter som er 12 år og eldre for behandling av WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinemi, infeksjoner og myelokateksi), med sikte på å øke antall sirkulerende modne nøytrofiler og lymfocytter, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gi årlige oppdateringer om all ny informasjon angående sikkerhet og effekt av mavoriksafor.	Årlig (innen den årlige revurderingen)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xolremdi 100 mg harde kapsler
mavoriksafor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg mavoriksafor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

60 harde kapsler
90 harde kapsler
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Brukes innen 45 dager etter åpning.
Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2017/001 60 harde kapsler
EU/1/26/2017/002 90 harde kapsler
EU/1/26/2017/003 120 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xolremdi

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xolremdi 100 mg harde kapsler
mavoriksafor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg mavoriksafor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

60 harde kapsler
90 harde kapsler
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Brukes innen 45 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Norgine B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2017/001 60 harde kapsler
EU/1/26/2017/002 90 harde kapsler
EU/1/26/2017/003 120 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ PASIENTKORTET

Pasientkort for Xolremdi (mavoriksafor)

GRAVIDITET OG PREVENSJON

Dette kortet inneholder viktig informasjon om Xolremdi.

- Ikke ta Xolremdi dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid, da det kan skade det ufødte barnet.
- Hvis du kan bli gravid, må du bruke svært sikker prevensjon (f.eks. dobbel barriereprevensjon) mens du tar Xolremdi og i tre uker etter den siste dosen.
- Hvis du er mannlig pasient og partneren din kan bli gravid, må du bruke kondom mens du tar Xolremdi og i tre uker etter den siste dosen.
- Kontakt lege umiddelbart hvis du tror at du eller partneren din er gravid.

Les også pakningsvedlegget nøye, da det inneholder informasjon som er viktig for deg.
Snakk med lege hvis du har spørsmål om Xolremdi.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xolremdi 100 mg harde kapsler mavoriksafor

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- I pakningen finner du et pasientkort som du må lese nøye.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xolremdi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xolremdi
3. Hvordan du bruker Xolremdi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xolremdi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xolremdi er og hva det brukes mot

Xolremdi inneholder virkestoffet mavoriksafor. Mavoriksafor tilhører en gruppe legemidler kjent som andre immunstimulerende midler.

Xolremdi brukes til å behandle WHIM-syndrom (vorter, hypogammaglobulinemi, infeksjoner og myelokateksi) hos pasienter i alderen 12 år og eldre.

Hypogammaglobulinemi er en tilstand der nivået av antistoffer er lavt. Myelokateksi er en tilstand der kroppen ikke klarer å frigjøre modne blodceller fra benmargen.

WHIM-syndrom er en arvelig sykdom forårsaket av mutasjoner (endringer) i en persons gener som påvirker immunforsvaret, noe som gjør det vanskeligere for kroppen å bekjempe infeksjoner.

Xolremdi brukes hos pasienter med WHIM-syndrom forårsaket av en endring i *CXCR4*-genet.

Virkestoffet i Xolremdi, mavoriksafor, virker ved å øke forflytningen av immunceller fra benmargen til blodet. Det økte antallet immunceller i blodet reduserer risikoen for infeksjon hos pasienter med WHIM-syndrom.

2. Hva du må vite før du bruker Xolremdi

Bruk ikke Xolremdi

- dersom du er allergisk overfor mavoriksafor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid.

- dersom du tar legemidler som brytes ned i kroppen av et leverenzym (protein) kjent som CYP2D6, for eksempel medisiner for å
 - o lindre hoste (som kodein, dekstrometorfan),
 - o behandle smerte (som kodein, tramadol).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Xolremdi dersom

- du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- du har risikofaktorer for QTc-forlengelse (unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker rytmen), for eksempel:
 - o hypokalemi (lavt kaliumnivå i blodet),
 - o kongestiv hjertesvikt (når hjertet ikke pumper blod så godt som det skal),
 - o langt QT-syndrom (en hjerterytme som forårsaker raske, kaotiske hjerteslag), eller tar medisiner som kan forårsake QTc-forlengelse eller som øker nivåene av Xolremdi i blodet (se «Andre legemidler og Xolremdi»).

Dette kan øke risikoen for alvorlige bivirkninger som påvirker hjertets elektriske aktivitet, for eksempel Torsades de Pointes (unormal elektrisk aktivitet i hjertet med livstruende rytmeforstyrrelse), alvorlige arytmier (unormal eller uregelmessig hjerterytme) og plutselig død. I dette tilfellet vil legen korrigere eventuelle modifiserbare risikofaktorer for QTc-forlengelse og sjekke den elektriske aktiviteten til hjertet ditt før og under behandling med Xolremdi og eventuelt bestemme seg for å gi deg en lavere dose eller fraråde deg å bruke Xolremdi.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år. Det har ikke blitt undersøkt hos disse pasientene.

Ikke gi dette legemidlet til barn mellom 2 og 11 år, da det ikke er kjent om det er trygt. Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år, da det kan forårsake utviklingsdefekter.

Andre legemidler og Xolremdi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Enkelte legemidler og kosttilskudd **skal ikke brukes sammen med Xolremdi** fordi de kan redusere effekten av Xolremdi ved å redusere mengden Xolremdi i blodet. Snakk med lege eller apotek før du bruker Xolremdi dersom du bruker noen av følgende legemidler for å

- behandle angst og depresjon (**Johannesurt**),
- behandle kreft (som **apalutamin**, **enzalutamid**, **mitotan**),
- behandle anfall og andre tilstander (som **karbamazepin**, **fenytoin**, **fenobarbital**),
- behandle infeksjoner (**rifampicin**, kun når det brukes i ≥ 5 dager).

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Xolremdi ved å øke mengden Xolremdi i blodet:

- legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (som **flukonazol**, **itrakonazol**, **ketokonazol**),
- antibiotika som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (som **klaritromycin**, **erytromycin**),
- legemidler som brukes til å behandle depresjon (som **nefazodon**),
- legemidler som brukes til å behandle hjertesykdommer (som **amiodaron**, **diltiazem**, **verapamil**).

Xolremdi kan øke bivirkningene av følgende legemidler ved å øke mengden av disse legemidlene i blodet:

- legemidler som brukes til å lindre allergier (som **feksofenadin**),
- legemidler som brukes til å behandle blodsykdommer (som **dabigatraneteksilat**, **edoksaban**),
- legemidler for behandling av virusinfeksjoner (som **telaprevir**),
- legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjon og AIDS (som **atazanavir**),
- legemidler for behandling av kreft (som **ribociklib**, **ceritinib**, **everolimus**),

- antibiotika som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (som **telitromycin**),
- legemidler for behandling av angst eller søvnforstyrrelser (som **midazolam, alprazolam**),
- et legemiddel som brukes til å behandle en hjertesykdom (**digoksin**).

Xolremdi kan redusere effekten av følgende legemidler ved å redusere mengden av dem i blodet:

- **metformin**, et legemiddel som brukes til å behandle diabetes.

Følgende legemidler kan øke risikoen for alvorlige bivirkninger som påvirker den elektriske aktiviteten i hjertet, når de tas sammen med Xolremdi:

- legemidler som brukes til å behandle uregelmessige hjerteslag (som **amiodaron, disopyramid, procainamid**).
- andre legemidler som påvirker den elektriske aktiviteten i hjertet (som **klorokin, halofantrin, klaritromycin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromycin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid og intravenøs ondansetron**).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Xolremdi dersom du bruker noen av legemidlene nevnt ovenfor.

Inntak av Xolremdi sammen med mat og drikke

Du skal unngå å spise eller drikke produkter med grapefrukt, da grapefrukt kan øke risikoen for bivirkninger av Xolremdi.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Ikke bruk dette legemidlet hvis du er gravid, da det forventes å være skadelig for et ufødt barn. Du må ha tatt en graviditetstest som er negativ før du starter behandlingen.

Det finnes lite eller ingen data på bruk under graviditet. Basert på hvordan det virker, kan dette legemidlet skade det ufødte barnet.

Prevensjon for kvinner og menn

Pakningen med Xolremdi inneholder et pasientkort som du må lese nøye.

Hvis du er kvinne og kan bli gravid, må du bruke svært sikker prevensjon (f.eks. dobbel barriereprevensjon som kondom og pessar) under behandling med Xolremdi og i tre uker etter siste dose. Legen kan gi råd om passende prevensjonsmetoder. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du si fra til legen med én gang.

Hvis du er mann, må du bruke kondom når du har samleie med en kvinnelig partner som kan bli gravid, mens du tar Xolremdi og i tre uker etter siste dose. Du må si fra til legen dersom din kvinnelige partner blir gravid.

Amming

Xolremdi har ikke blitt undersøkt hos ammende kvinner. Det er ikke kjent om Xolremdi går over i morsmelk. En risiko for barnet kan ikke utelukkes.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Legen vil snakke med deg mulige risikoer ved å bruke Xolremdi mens du ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Xolremdi på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Studier på dyr har vist at Xolremdi kan redusere fertiliteten hos menn. Snakk med lege før du starter behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Xolremdi kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du opplever svimmelhet eller besvimelse, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Xolremdi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Xolremdi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Xolremdi er:

- For pasienter som veier **mer enn 50 kg**: 400 mg (fire kapsler à 100 mg) tatt gjennom munnen én gang daglig, minst 30 minutter før frokost på tom mage etter én natts faste.
- For pasienter som veier **mindre enn eller akkurat 50 kg**: 300 mg (tre kapsler à 100 mg) tatt gjennom munnen én gang daglig, minst 30 minutter før frokost på tom mage etter én natts faste.

Legen kan be deg om å ta en lavere dose dersom du bruker andre legemidler som kan forårsake alvorlige bivirkninger når de tas sammen med Xolremdi.

Xolremdi-kapsler skal svelges hele og ikke åpnes, deles eller tygges.

Bruk hos barn og ungdom

Xolremdi er beregnet for bruk hos pasienter i alderen 12 år og eldre.

Ikke gi dette legemidlet til barn mellom 2 og 11 år, da det ikke er kjent om det er trygt.

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år, da det kan forårsake utviklingsdefekter.

Dersom du tar for mye av Xolremdi

Dersom du ved et uhell har tatt mer av Xolremdi enn du burde, må du slutte å ta dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Xolremdi

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet om morgenen, hopper du over dosen den dagen og tar neste dose neste morgen som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Xolremdi

Legen skal avgjøre hvor lenge du tar Xolremdi og når behandlingen kan avbrytes. Ikke avbryt behandlingen med legemidlet før legen har bedt deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Uvelhet (kvalme)
- Magesmerter (abdominalmerter)
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Diaré
- Oppkast
- Hodepine
- Utslett, inkludert utslett med små, flate, misfargede flekker (makuløst utslett), kløende utslett (pruritus) og utslett med små, hevede kuler (papulært utslett)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Svimmelhet
- Besvimelse (synkope)
- Neseblod (epistakse)
- Tørr hud
- Røde, skjellende flekker på huden, ledsaget av kløe og ubehag (psoriasiform dermatitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xolremdi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter EXP.
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidlet må brukes innen 45 dager etter første åpning av boksen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xolremdi

- Virkestoffet er mavoriksafor. Hver harde kapsel inneholder 100 mg mavoriksafor.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: kolloidal vannfri silika (E551), krysskarmellosenatrium (E468), kalsiumhydrogenfosfatdihydrat (E3431(ii)), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), natriumlaurylsulfat og natriumstearyl fumarat. Se avsnitt 2 «Xolremdi inneholder natrium».
Kapselskall: indigotin (E132), gelatin (E441) og titandioksid (E171).
Trykkfarge: konsentrert ammoniakoppløsning (E527), svart jernoksid (E172), isopropanol, n-butylalkohol, propylenglykol (E1520) og skjellakkglasur oppløst i etanol (E904).

Hvordan Xolremdi ser ut og innholdet i pakningen

Xolremdi 100 mg leveres som en ugjennomsiktig, hvit, hard kapsel (kapsel) med en lyseblå hette. Den hvite kapseldelen er påtrykt «100 mg» med svart blekk, og den lyseblå kapselheten er påtrykt «MX4» med svart blekk.

Xolremdi er pakket i en rund, hvit boks av høydensitetspolyetylen med barnesikkert skrulokk med integrert tørkemiddel og etikett. Boksen inneholder 60, 90 eller 120 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederland

Tilvirker

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Tyskland

eller

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.