

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolremdi 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg maworyksaforu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Kapsułki żelatynowe twarde, nieprzezroczyste, rozmiar 1 (długość ok. 19,4 mm) z białym korpusem i jasnoniebieską nasadką. Na białym korpusie kapsułki nadrukowano czarnym tuszem „100 mg”, a na jasnoniebieskiej nasadce kapsułki nadrukowano czarnym tuszem „MX4”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xolremdi jest wskazany u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w leczeniu zespołu WHIM (brodawki, hipogammaglobulinemia, zakażenia i mielokateksja) w celu zwiększenia liczby krążących dojrzałych neutrofilów i limfocytów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać wyłącznie lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku to:

- Masa ciała powyżej 50 kg: 400 mg (cztery kapsułki po 100 mg) doustnie raz na dobę na czczo po nocnym poście i co najmniej 30 minut przed posiłkiem.
- Masa ciała mniejsza lub równa 50 kg: 300 mg (trzy kapsułki po 100 mg) doustnie raz na dobę na czczo po nocnym poście i co najmniej 30 minut przed posiłkiem.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego następną dawkę należy przyjąć zgodnie z planem. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Modyfikacje dawki

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xolremdi z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

W przypadku jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4 dawkę dobową produktu należy zmniejszyć do 200 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 należy częściej monitorować działania niepożądane produktu leczniczego Xolremdi, które mogą wiązać się ze zwiększoną ekspozycją na maworyksafor (patrz punkt 4.5), a dawkę dobową Xolremdi należy zmniejszać stopniowo o 100 mg, jeśli jest to klinicznie konieczne, jednak nie do dawki mniejszej niż 200 mg.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xolremdi z inhibitorami P-gp

W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorem P-gp należy częściej monitorować działania niepożądane produktu leczniczego Xolremdi, które mogą wiązać się ze zwiększoną ekspozycją na maworyksafor (patrz punkt 4.5), a dawkę dobową Xolremdi należy zmniejszać stopniowo o 100 mg, jeśli jest to klinicznie konieczne, jednak nie do dawki mniejszej niż 200 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc

U pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc i (lub) w przypadku jednoczesnego stosowania leków o znanym potencjale wydłużającym odstęp QTc konieczna jest ocena i monitorowanie odstępu QTc (patrz punkt 4.4). Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę dobową produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo o 100 mg, jednak nie do dawki mniejszej niż 200 mg. Może być konieczne przerwanie stosowania produktu leczniczego Xolremdi (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone.

Zaburzenie czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolremdi u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do mniej niż 30 ml/min) lub schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min). Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Xolremdi pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ani schyłkową chorobą nerek. Nie zaleca się dostosowywania dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min, w tym u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolremdi u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xolremdi u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolremdi u dzieci w wieku od 2 do 11 lat. Dane nie są dostępne.

Produktu leczniczego Xolremdi nie należy stosować u dzieci w wieku < 2 lat, ponieważ narażenie na maworyksafor może powodować wady rozwojowe (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xolremdi przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Kapsułkę należy przyjmować raz na dobę na czczo po nocnym poście i co najmniej 30 minut przed posiłkiem. Patrz punkt 5.2.

Kapsułki należy połykać w całości. Nie należy ich otwierać, przełamywać ani żuć, aby zapewnić skuteczność i stabilność produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie z produktami leczniczymi, których klirens jest silnie zależny od enzymu CYP2D6 (np. dekskrometorfan, kodeina, tramadol) (patrz punkt 4.5).

W czasie ciąży (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Ze względu na mechanizm działania maworyksafor może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest podawany kobietom w ciąży (patrz punkty 4.3, 4.6 i 5.3).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Xolremdi należy zweryfikować status ciążowy pacjentek w wieku rozrodczym podejmujących działania w zakresie zdolności rozrodczych. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą unikać zajścia w ciążę, stosując skuteczną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję dwubarierową) w trakcie leczenia produktem leczniczym Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po podaniu ostatniej dawki (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować prezerwatywy podczas stosunków płciowych w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Xolremdi oraz przez co najmniej trzy tygodnie po zakończeniu leczenia.

Jeśli w czasie ciąży doszło do narażenia na maworyksafor, pacjentka powinna niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem i przerwać leczenie maworyksaforem.

Aby pomóc fachowemu personelowi medycznemu (HCP) i pacjentom zminimalizować potencjalne ryzyko toksyczności dla zarodka i płodu, fachowemu personelowi medycznemu mającemu doświadczenie w leczeniu zespołu WHIM zostanie dostarczony poradnik dla fachowego personelowi medycznemu, a w opakowaniu produktu zostanie udostępniona karta pacjenta.

Wydłużenie odstępu QTc

Maworyksafor powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 5.1). Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xolremdi z innymi produktami wydłużającymi odstęp QTc może skutkować większym wydłużeniem odstępu QTc i działaniami niepożądanymi związanymi z wydłużeniem odstępu QTc, w tym częstoskurczem komorowym typu torsade de pointes, innymi poważnymi zaburzeniami rytmu serca i nagłym zgonem.

Należy skorygować wszelkie modyfikowalne czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QTc, a odstęp QTc należy ocenić na początku leczenia i monitorować w trakcie leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc (np. zastoinową niewydolnością serca, zespołem długiego QT, hipokaliemią) lub przyjmujących jednocześnie

produkty lecznicze zwiększające narażenie na maworyksafor i (lub) substancje czynne o znanym potencjale wydłużania odstępu QTc. Może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2) lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Xolremdi.

Pacjenci bez potwierdzonych wariantów genu CXCR4

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolremdi nie zostały potwierdzone u pacjentów z zespołem WHIM, u których nie stwierdza się patogennych wariantów genu CXCR4.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę twardą, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Xolremdi z potencjalnymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi podsumowano w Tabeli 1, Tabeli 2 i Tabeli 3.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Tabela 1: Wpływ produktu leczniczego Xolremdi na inne produkty lecznicze (przykłady obejmują, ale nie ograniczają się do):

Produkt leczniczy według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z Xolremdi
Substraty CYP2D6		
np. dekstrometorfan, kodeina, tramadol	<i>Dekstrometorfan</i> ^b ↑ C _{max} 6,5-krotnie (od 5,1 do 8,3) ↑ AUC 9-krotnie (od 6,5 do 12,3).	jest inhibitorem CYP2D6. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xolremdi z produktami leczniczymi, których klirens jest silnie zależny od enzymu CYP2D6, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Po odstawieniu maworyksaforu działanie hamujące na CYP2D6 może się utrzymywać; przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP2D6, należy uwzględnić okres wypłukiwania wynoszący około 30 dni (odpowiadający 9-krotnemu okresowi półtrwania).
Substraty CYP3A4		
np. midazolam, alprazolam, ewerolimus, telitromycyna, telaprewir, cerytynib, rybocyklib, atazanawir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} 1,1-krotnie (od 1,0 do 1,3) ↑ AUC 1,7-krotnie (od 1,4 do 2,1).	Maworyksafor jest inhibitorem CYP3A4. W przypadku jednoczesnego stosowania z substratami CYP3A4, gdzie minimalne zmiany stężenia substratu mogą prowadzić do poważnych działań niepożądanych, należy częściej monitorować działania niepożądane związane z substratem CYP3A4.

Produkt leczniczy według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z Xolremdi
Substraty P-gp		
digoksyna	<i>Digoksyna</i> ^c ↑ C _{max} 1,5-krotnie (od 1,3 do 1,8) ↑ AUC 1,6-krotnie (od 1,4 do 1,9)	W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Xolremdi i digoksyny przed rozpoczęciem równoczesnego stosowania Xolremdi należy zmierzyć stężenie digoksyny w surowicy, a następnie kontynuować monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy zgodnie z zaleceniami podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego digoksyny.
<u>Inne substraty P-gp</u> np. eteksylan dabigatranu, edoksaban, feksofenadyna	Interakcja nie była badana.	W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Xolremdi z innymi substratami P-gp, gdzie minimalne zmiany stężenia substratu mogą prowadzić do poważnych działań niepożądanych, należy częściej monitorować działania niepożądane związane z substratem P-gp.
Substraty OCT2/MATE1		
metformina	<i>Metformina</i> ^d ↓ C _{max} o 35% (od 17 do 49%) ↓ AUC o 35% (od 20 do 47%)	Należy monitorować poziom glukozy we krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę metforminy. Maworyksafor może zmniejszać średnie wartości C _{max} i AUC metforminy, co może zmniejszać skuteczność metforminy. Mechanizm tej interakcji nie jest znany.

^a Wszystkie badania interakcji przeprowadzono u zdrowych osób.

^b Jednoczesne stosowanie z Xolremdi 400 mg

^c Jednoczesne stosowanie pojedynczej dawki doustnej koktajlu transporterów zawierającego 0,25 mg digoksyny z produktem leczniczym Xolremdi podawanym do osiągnięcia stężenia stacjonarnego (400 mg/dobę).

^d Jednoczesne stosowanie pojedynczej dawki doustnej koktajlu transporterów zawierającego 10 mg metforminy z produktem leczniczym Xolremdi podawanym do osiągnięcia stężenia stacjonarnego (400 mg/dobę).

Tabela 2: Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Xolremdi (przykłady obejmują, ale nie ograniczają się do):

Produkt leczniczy według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z Xolremdi
Induktory CYP3A4		
np. apalutamid, karbamazepina, enzalutamid, mitotan, fenytoina, ryfampicyna, fenobarbital, dziurawiec	Interakcja nie była badana. <i>Oczekiwany:</i> ↓ Maworyksafor C _{max} ↓ Maworyksafor AUC	Maworyksafor jest substratem CYP3A4. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie z silnym induktorem CYP3A4 zmniejszy stężenie maworyksaforu, co może osłabić działanie terapeutyczne produktu leczniczego Xolremdi. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.

Produkt leczniczy według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z Xolremdi
<i>Silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4</i>		
np. itrakonazol, amiodaron, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klarytromycyna, erytromycyna, nefazodon.	<p><i>Itrakonazol</i>^b</p> <p>↑ Ekspozycja na Maworyksafor wzrasta około dwukrotnie.</p> <p><i>Oczekiwany:</i></p> <p>↑ Maworyksafor C_{max}</p> <p>↑ Maworyksafor AUC</p>	<p>Maworyksafor jest substratem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać narażenie na maworyksafor i zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>W przypadku stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4 dawkę dobową należy zmniejszyć do 200 mg (patrz punkt 4.2). W przypadku stosowania z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 działania niepożądane należy monitorować częściej, a dawkę dobową należy zmniejszać stopniowo o 100 mg, jeśli jest to <i>klinicznie konieczne</i>, jednak nie do dawki mniejszej niż 200 mg (patrz punkt 4.2).</p>
<i>Inhibitory P-gp</i>		
ittrakonazol (200 mg), werapamil	<p><i>Itrakonazol</i>^b</p> <p>↑ Ekspozycja na Maworyksafor wzrasta około dwukrotnie.</p> <p><i>Oczekiwany:</i></p> <p>↑ Maworyksafor C_{max}</p> <p>↑ Maworyksafor AUC</p>	<p>Maworyksafor jest substratem P-gp. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Xolremdi z inhibitorami P-gp należy częściej monitorować działania niepożądane produktu leczniczego Xolremdi, które mogą wiązać się ze zwiększoną ekspozycją na maworyksafor, a dawkę dobową Xolremdi należy zmniejszać stopniowo o 100 mg, jeśli jest to <i>klinicznie konieczne</i>, jednak nie do dawki mniejszej niż 200 mg (patrz punkt 4.2).</p>

^a Wszystkie badania interakcji przeprowadzono u zdrowych osób.

^b Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xolremdi 200 mg z 200 mg itrakonazolu.

Tabela 3: Interakcja leków przeciwaritmicznych z innymi lekami, które mogą wydłużać odstępn QT

Produkt leczniczy według obszarów terapeutycznych	Wpływ na stężenie leku. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z Xolremdi
<p>Leki przeciwaritmiczne (w tym między innymi amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol)</p> <p>Inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT (w tym między innymi chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, cyprofloksacyna, lewofloksacyna, azytromycyna, haloperydol, metadon, moksyfloksacyna, beprydyl, pimozyd i dożylny ondansetron)</p>	<p>Interakcja nie była badana.</p> <p>Oczekuje się wydłużenia odstępn QTc</p>	<p>Produkt leczniczy Xolremdi powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępn QTc. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xolremdi z innymi produktami, które wiążą się z wydłużeniem odstępn QTc, może prowadzić do wydłużenia odstępn QTc (patrz punkty 4.4 i 5.1).</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego o znanym potencjale wydłużającym odstępn QTc konieczna jest ocena i monitorowanie odstępn QTc (patrz punkty 4.2 i 4.4). Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę dobową produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo o 100 mg, jednak nie do dawki mniejszej niż 200 mg. Może być konieczne przerwanie stosowania produktu leczniczego Xolremdi (patrz sekcje 4.2 i 4.4)</p>

Żywność

Należy zalecić pacjentom unikanie jedzenia i picia produktów zawierających grejpfruty, ponieważ grejpfrut jest silnym inhibitorem CYP3A4 i może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych produktu leczniczego Xolremdi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Xolremdi należy zweryfikować status ciążowy pacjentek w wieku rozrodczym podejmujących działania w zakresie zdolności rozrodczych. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą unikać zajścia w ciążę, stosując skuteczną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję dwubarierową) w trakcie leczenia produktem leczniczym Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po podaniu ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować prezerwatywy podczas stosunków płciowych w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Xolremdi oraz przez co najmniej trzy tygodnie po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania maworyksaforu u kobiet w ciąży.

Ze względu na mechanizm działania maworyksaforu może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest podawany kobietom w ciąży (patrz punkt 5.3).

Produkt Xolremdi jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli w okresie ciąży doszło do narażenia na maworyksafor, pacjentka powinna niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem i przerwać leczenie maworyksaforem.

Karmienie piersią

Nie badano stosowania maworyksaforu u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy maworyksafor/metabolity przenikają do mleka ludzkiego i zwierzęcego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia i przez trzy tygodnie od podania ostatniej dawki, czy też przerwać podawanie produktu Xolremdi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z podawania produktu Xolremdi dla matki.

Płodność

Wpływ maworyksaforu na płodność człowieka nie jest znany. Wpływ maworyksaforu na płodność mężczyzn i kobiet nie został zbadany w specjalistycznych badaniach toksykologicznych dotyczących reprodukcji. W badaniach nad toksycznością po wielokrotnym długotrwałym dawkowaniu zaobserwowano zmiany w jądrach w jednym badaniu, w którym leczenie rozpoczęto u młodych psów przed okresem dojrzewania. Znaczenie tych ustaleń w przypadku pacjentów płci męskiej nie jest znane (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xolremdi może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią u nich działania niepożądane ze strony układu nerwowego.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję 38 pacjentów z zespołem WHIM leczonych maworyksaforem, przy czym czas trwania leczenia wahał się od mniej niż 6 miesięcy (7 pacjentów) do 4 lat (7 pacjentów), a mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 2 lata. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia, były objawy żołądkowo-jelitowe [nudności (21,1%), biegunka (18,4%), wymioty (13,2%), dyspepsja (10,5%), ból w jamie brzusznej (10,5%)], wysypka (13,2%) i ból głowy (10,5%).

Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Xolremdi mogą wystąpić działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego; reakcje te zwykle ustępują w ciągu pierwszych 3 miesięcy, nawet jeśli leczenie produktem leczniczym Xolremdi jest kontynuowane.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych maworyksaforu wymieniono poniżej w Tabeli 4. Obejmowały one dwa badania kliniczne, w których 38 pacjentów z zespołem WHIM leczono maworyksaforem.

Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 4 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Częstości definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
	Omdlenie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Dyspepsja	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Bardzo często
	Sucha skóra	Często
	Łuszczycowe zapalenie skóry	Często

*poniższa grupa zawiera następujące preferowane terminy MedDRA:

Wysypka: wysypka plamista, wysypka swędząca, wysypka grudkowa

Dzieci i młodzież

W kluczowym badaniu fazy 3 X4P-001-103 7 z 14 pacjentów leczonych maworyksaforem miało od 12 do < 18 lat. Żaden z pacjentów biorących udział w badaniu fazy 2 X4P-001-MKKA nie był młodszy niż 18 lat.

Profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat był podobny do obserwowanego w całej populacji, obejmującej pacjentów dorosłych i młodzież.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzna odtrutka ani metoda terapeutyczna przyspieszająca eliminację maworyksaforu. W razie przedawkowania zaleca się przerwanie leczenia i rozpoczęcie leczenia objawowego, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, Inne leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX24

Mechanizm działania

Maworyksafor to antagonist receptoru chemokiny 4 CXC (CXCR4), który blokuje wiązanie ligandu CXCR4, czynnika pochodzenia stromalnego 1 α (SDF-1 α)/ligandu chemokiny 12 CXC (CXCL12). SDF-1/CXCR4 odgrywa rolę w transporcie i kierowaniu leukocytów do i ze szpiku kostnego. Mutacje typu gain-of-function w genie receptora CXCR4, występujące u pacjentów z zespołem WHIM, prowadzą do zwiększonej reakcji na CXCL12 i zatrzymania leukocytów w szpiku kostnym.

Maworyksafor hamuje reakcję na CXCL12 w wariantach CXCR4 typu dzikiego i zmutowanego, związanych z zespołem WHIM. Leczenie maworyksaforem powoduje zwiększoną mobilizację neutrofilów, limfocytów i monocytów ze szpiku kostnego do krążenia obwodowego.

Działanie farmakodynamiczne

Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) i bezwzględna liczba limfocytów (ALC) osiągnęły wartość szczytową po 4 godzinach od podania dawki produktu leczniczego Xolremdi i powróciły do wartości wyjściowych w ciągu 24 godzin od podania dawki. W przypadku dawek maworyksaforu od 50 mg (0,125 razy większa od maksymalnej zalecanej dawki) do 400 mg raz na dobę wyższa ekspozycja na maworyksafor w stanie stacjonarnym wiązała się z dłuższym średnim czasem (godziny) powyżej progu ANC (TAT ANC) wynoszącym 500 komórek/ μ l i dłuższym średnim czasem (godziny) powyżej progu ALC (TAT ALC) wynoszącym 1 000 komórek/ μ l w okresie 24 godzin.

Elektrofizjologia serca

W badaniu QT maksymalne średnie wydłużenie odstępu QTc wyniosło 15,6 ms (górną granicą 90% przedziału ufności = 19,8 ms) po podaniu 800 mg produktu leczniczego Xolremdi (dwukrotnie większej niż maksymalna zalecana dawka) u zdrowych ochotników. Patrz punkt 4.4.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Xolremdi oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Badanie X4P-001-103 (dalej „badanie 1”) było kluczowym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat) z zespołem WHIM. Badanie X4P-001-MKKA (dalej „badanie 2”) było otwartym badaniem fazy 2, wspierającym, obejmującym dorosłych pacjentów z zespołem WHIM.

Badanie fazy 3 (kluczowe)

Skuteczność produktu leczniczego Xolremdi u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat z zespołem WHIM oceniano w trwającym 52 tygodnie randomizowanym badaniu 1 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. U wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu potwierdzono genotypowo wariant genu CXCR4 charakterystyczny dla zespołu WHIM, a całkowita liczba neutrofilów (ANC) wynosiła \leq 400 komórek/ μ l. Maworyksafor w dawce 400 mg podawano doustnie raz na dobę pacjentom dorosłym i małoletnim o masie ciała > 50 kg, a w dawce 200 mg raz na dobę pacjentom małoletnim o masie ciała \leq 50 kg. Pacjentom pozwolono na kontynuowanie (ale nie rozpoczęcie) terapii immunoglobulinami w tej samej dawce. Stosowanie innych antagonistów CXCR4 lub czynnika stymulującego kolonie granulocytów (G-CSF) nie było dozwolone.

Trzydziestu jeden pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących placebo (n = 17) lub maworyksafor (n = 14) raz na dobę przez 52 tygodnie. Dane demograficzne pacjentów i charakterystykę choroby w punkcie początkowym badania przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5: Dane demograficzne i charakterystyka choroby w punkcie początkowym badania u pacjentów z zespołem WHIM (badanie 1)

Dane demograficzne i charakterystyka choroby	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Dane demograficzne		
Wiek (lata), średnia (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Grupa wiekowa, n (%)	-	-
od 12 do < 18 lat	7 (50,0)	8 (47,1)
\geq 18 lat	7 (50,0)	9 (52,9)
Płeć, n (%)	-	-
Mężczyzna	5 (35,7)	8 (47,1)
Kobieta	9 (64,3)	9 (52,9)

Dane demograficzne i charakterystyka choroby	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Rasa, n (%)	-	-
Biała	13 (93)	16 (94)
Azjatycka	0	1 (6)
Inna	1 (7)	0
Charakterystyka choroby		
Stosowanie Ig w punkcie początkowym, n (%)	-	-
Tak	6 (42,9)	8 (47,1)
Średnia bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) (komórek/ μ l) (SD) w punkcie początkowym badania	155 (93,8)	281 (232,7)
Średnia bezwzględna liczba limfocytów (ALC) (komórek/ μ l) (SD) w punkcie początkowym badania	501 (204,8)	563 (199,1)

Skróty: SD = odchylenie standardowe; Ig = immunoglobulina.

Uwaga: Procenty oblicza się na podstawie liczby pacjentów w obrębie każdej charakterystyki jako mianownika.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była poprawa ANC mierzona średnim czasem (godziny) powyżej progu ANC (TAT_{ANC}) wynoszącym 500 komórek/ μ l, który oceniano w okresie 24 godzin 4 razy w trakcie badania (co 3 miesiące przez 12 miesięcy). W okresie 52 tygodni TAT_{ANC} było statystycznie istotnie wyższe u pacjentów leczonych maworyksaforem w porównaniu z placebo. Patrz Tabela 6 i Rysunek 1.

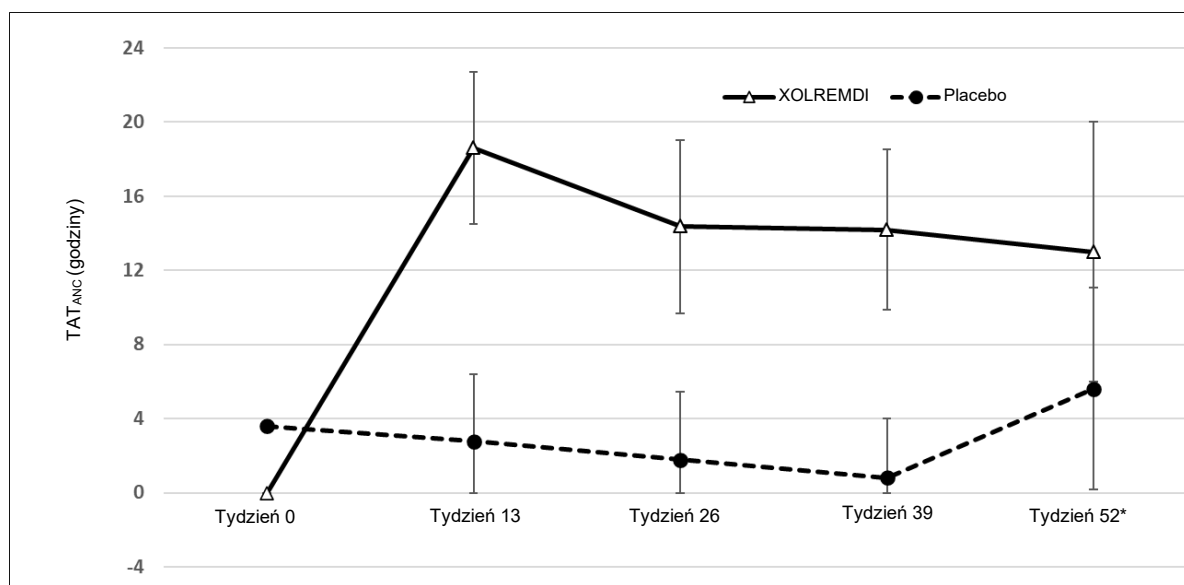
Tabela 6: Średni czas (godziny) powyżej progu ANC (TAT_{ANC}) w badaniu 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (godziny)			
Początek badania	Średnia (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Ogólne wyniki MMRM	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	Średnia LS 95% CI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)
	Różnica w stosunku do placebo:		
	Różnica średnich LS (SE)	12.30 (2,5)	-
	Różnica średnich LS 95% CI	(7,2, 17,4)	-
	Wartość p^1	< 0,0001	-

Skróty: ANC = bezwzględna liczba neutrofilii; CI = przedział ufności; LS = najmniejsze kwadraty; MMRM = powtarzane pomiary w modelu mieszanym; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; TAT = czas powyżej progu 500 komórek/ μ l.

[1] Wyniki oparto na analizie MMRM, w której czas powyżej progu stanowi zmienną zależną; leczenie, wizyta (tygodnie 13, 26, 39 i 52), leczenie \times wizyta, stosowanie Ig (warstwy randomizacji) i czas powyżej progu w punkcie początkowym badania jako zmienne towarzyszące; a pacjent jako powtarzalny efekt losowy.

Rysunek 1: TAT_{ANC} w czasie (godziny) (średnia LS ± 95% CI) według grupy leczonej (badanie 1)



Xolremdi n: 13 13 11 9 10
Placebo n: 16 16 17 17 17

Skróty: ANC = bezwzględna liczba neutrofilii; CI = przedział ufności; LS = najmniejsze kwadraty; TAT = całkowity czas (godziny) powyżej progu (500 komórek/ μ l) w ciągu 24 godzin.

*W 52. tygodniu 3 z 17 pacjentów otrzymujących placebo otrzymało maworyksafor przed pomiarem TAT, ponieważ weszli w fazę badania otwartego; jeden pacjent otrzymujący maworyksafor nie przyjął maworyksaforu. Wszystkie dane uwzględniono w analizie ITT.

Kluczowym drugorzędnym punktem końcowym skuteczności była poprawa ALC mierzona średnim czasem (w godzinach) powyżej progu ALC (TAT_{ALC}) wynoszącego 1 000 komórek/ μ l w okresie 24 godzin. W okresie 52 tygodni TAT_{ALC} było statystycznie istotnie większe u pacjentów leczonych maworyksaforem w porównaniu z placebo. Zobacz Tabelę 7.

Tabela 7: Średni czas (godziny) powyżej progu ALC (TAT_{ALC}) w badaniu 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC} (godziny)			
Początek badania	Średnia (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Ogólne wyniki MMRM	Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Średnia LS 95% CI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)
	Różnica w stosunku do placebo:		
	Różnica średnich LS (SE)	11,3 (1,80)	-
	Różnica średnich LS 95% CI	(7,5, 15,0)	-
	Wartość p ¹	< 0,0001	-

Skróty: ALC = bezwzględna liczba limfocytów; CI = przedział ufności; LS = najmniejsze kwadraty; MMRM = powtarzane pomiary w modelu mieszanym; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; TAT = czas powyżej progu 1 000 komórek/ μ l.

^[1] Wyniki oparto na analizie MMRM, w której czas powyżej progu stanowi zmienną zależną; leczenie, wizyta (tygodnie 13, 26, 39 i 52), leczenie \times wizyta, stosowanie Ig (warstwy randomizacji) i czas powyżej progu w punkcie początkowym badania jako zmienne towarzyszące; a pacjent jako powtarzalny efekt losowy.

Skuteczność maworyksaforu oceniano dodatkowo na podstawie całkowitego wskaźnika zakażeń i całkowitego wskaźnika zmian w brodawkach. W 52-tygodniowym okresie leczenia całkowity wskaźnik zakażeń ważony według ciężkości był liczbowo niższy u pacjentów leczonych maworyksaforem [średnia LS (SE) 7,41 (2,805)] w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [średnia LS (SE) 12,27 (2,443)] ze średnią różnicą -4,85 [95% CI (-12,57, 2,86)]. Podobnie roczny wskaźnik zakażeń był liczbowo niższy u pacjentów leczonych maworyksaforem [średnia LS (SE) 1,7

(0,5)] w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [średnia LS (SE) 4,2 (0,7)] ze wskaźnikiem ryzyka 0,417 [95% CI (0,220, 0,789)]. Nie zaobserwowano żadnej różnicy w całkowitych wskaźnikach zmian w brodawkach pomiędzy grupą leczoną maworyksaforem a grupą placebo w okresie 52 tygodni.

Badanie fazy 2 (wspierające)

W otwartym badaniu fazy 2 (badanie 2) obejmującym 8 dorosłych pacjentów z zespołem WHIM oceniano farmakodynamikę maworyksaforu w zakresie dawek od 50 do 400 mg podawanych doustnie raz na dobę. Dawki od 300 do 400 mg powodowały trwałe wzrost ANC \geq 600 komórek/ μ l i ALC \geq 1 000 komórek/ μ l.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xolremdi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu WHIM (brodawki, hipogammaglobulinemia, zakażenia i mielokateksja) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Inne informacje

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne maworyksaforu przedstawiono jako średnią geometryczną (CV%) u dorosłych z zespołem WHIM, chyba że wskazano inaczej. W stanie stacjonarnym C_{max} maworyksaforu wynosi 3 304 (58,6%) ng/ml, a AUC od 0 do 24 godzin (AUC_{0-24h}) wynosi 13 970 (58,4%) ng \times h/ml po podaniu 400 mg raz na dobę.

Wchłanianie

Mediana (zakres) czasu do C_{max} (t_{max}) dla maworyksaforu wynosi 2,8 godziny (od 1,9 do 4 godzin) przy najwyższej zatwierdzonej zalecanej dawce.

Wpływ pożywienia

Posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu: Po podaniu jednorazowej dawki 400 mg Xolremdi wraz z posiłkiem bogatym w tłuszcz (1 000 kalorii, 50% tłuszczu) zdrowym osobom stwierdzono zmniejszenie wartości C_{max} maworyksaforu o 66% i zmniejszenie wartości AUC o 55%.

Posiłek o niskiej zawartości tłuszczu: Po podaniu jednorazowej dawki 400 mg Xolremdi wraz z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu (500 kalorii, 25% tłuszczu) zdrowym osobom stwierdzono zmniejszenie wartości C_{max} maworyksaforu o 55% i zmniejszenie wartości AUC o 51%. Ponadto zaobserwowano o 14% wyższe C_{max} maworyksaforu i o 18% niższe AUC po podaniu jednorazowej dawki Xolremdi 400 mg wraz z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu zdrowym osobom po nocnym poście w porównaniu z osobami poszczącymi przez dodatkowe 4 godziny po podaniu dawki Xolremdi (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji maworyksaforu wynosi 120 l/kg. Maworyksafor wiąże się w ponad 93% z białkami osocza ludzkiego *in vitro*.

Metabolizm

Za metabolizm maworyksaforu odpowiadają przede wszystkim izoenzymy CYP3A4 oraz, w mniejszym stopniu, CYP2D6.

Eliminacja

Okres półtrwania maworyksaforu wynosił 82 godziny, a klirens pozorny 62 l/h po podaniu jednorazowej dawki 400 mg produktu leczniczego Xolremdi zdrowym osobom. Maworyksafor wykazuje co najmniej częściowy nieliniowy klirens pozorny; nie ma to jednak znaczenia klinicznego przy zatwierdzonej zalecanej dawce.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej znakowanego radioaktywnie maworyksaforu odzyskano 74,2% podanej dawki, z czego 61,0% podanej radioaktywności stwierdzono w kale, a 13,2% (3% w postaci niezmienionej) stwierdzono w moczu w ciągu 240 godzin od podania u zdrowych osób.

Liniowość lub nieliniowość

Maworyksafor wykazuje nieliniową farmakokinetykę, ze wzrostem C_{max} i AUC_{0-24h} większym niż proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 50 mg (0,125 krotności zalecanej dawki) do 400 mg. Stan stacjonarny maworyksaforu osiągany jest po około 9 do 12 dniach u zdrowych osób przy stosowaniu najwyższej zatwierdzonej zalecanej dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniu 2 średnie poziomy ANC dla dawek od 50 do 200 mg utrzymywały się na ogół poniżej progu korzyści klinicznej wynoszącego 500 komórek/ μ l w ciągu 24-godzinnego okresu pomiędzy kolejnymi dawkami. W przypadku dawek 300 mg i 400 mg średnie poziomy ANC wzrosły powyżej progu po około 1 godzinie od podania dawki i utrzymywały się powyżej progu lub na jego poziomie przez cały okres dawkowania. Aby uzyskać $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l i $AUC_{CALC} \geq 1\ 000/\mu$ l, konieczne było stosowanie dawki maworyksaforu wynoszącej 300/400 mg raz na dobę.

Badania interakcji leków

Informacje dotyczące interakcji leku z innymi produktami leczniczymi znajdują się w punkcie 4.5.

Inne produkty lecznicze: Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce kofeiny (substrat CYP1A2), losartanu (substrat CYP2C9), omeprazolu (substrat CYP2C19), furosemidu (substrat OAT1 i OAT3) i doustnych środków antykoncepcyjnych po jednoczesnym stosowaniu z maworyksaforem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby

Maworyksafor jest metabolizowany w wątrobie. Nie badano wpływu umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę maworyksaforu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Wydalenie maworyksaforu przez nerki jest drugorzędną drogą jego wydalania.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce maworyksaforu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (CL_{Cr} 30 do mniej niż 90 ml/min). Nie badano farmakokinetyki maworyksaforu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Osoby starsze

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Xolremdi u pacjentów z zespołem WHIM 2 (5%) pacjentów miało co najmniej 65 lat, a żaden pacjent nie miał 75 lat i więcej. Badania kliniczne nie

obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci.

Rasa/Pochodzenie etniczne

Nie jest znany wpływ rasy/pochodzenia etnicznego na ogólnoustrojową ekspozycję na maworyksafor.

Płeć

Nie jest znany wpływ płci na ogólnoustrojową ekspozycję na maworyksafor.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące: toksyczność dla jąder, hepatotoksyczność, zwyrodnienie i zanik siatkówki.

Genotoksyczność

Maworyksafor nie wykazywał genotoksyczności w teście mutacji powrotnych bakterii (test Ames) in vitro, w teście aberracji teście aberracji na chromosomowych ludzkich limfocytach in vitro ani w teście mikrojądrowym szpiku kostnego u szczurów in vivo.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Nie przeprowadzono badań nad wpływem maworyksaforu na reprodukcję zwierząt, które pozwoliłyby ocenić jego wpływ na reprodukcję oraz rozwój zarodka i płodu. Sygnalizacja CXCR4/SDF-1 odgrywa ważną rolę w rozwoju zarodka, płodu i łożyska u ssaków. U myszy wybicie genu CXCR4/- jest śmiertelne dla zarodka i powoduje liczne toksyczności rozwojowe, przede wszystkim w układzie krwiotwórczym, sercowo-naczyniowym i nerwowym. Poziomy CXCR4/SDF-1 odgrywają również kluczową rolę w stymulacji proliferacji i różnicowania trofoblastów, co jest niezbędne do prawidłowego wzrostu i funkcjonowania łożyska u ludzi. Ze względu na mechanizm działania Xolremdi może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest podawany kobietom w ciąży.

Wpływ maworyksaforu na płodność mężczyzn i kobiet nie został zbadany w specjalistycznych badaniach toksykologicznych dotyczących reprodukcji.

W trwającym 39 tygodni badaniu z rozpoczęciem leczenia u młodych psów przed okresem dojrzewania obserwowano zmiany w jądrach w postaci zwyrodnienia/zaniku kanalików nasiennych, w tym zanik komórek macierzystych spermatogoniów, przy poziomach narażenia odpowiadających narażeniu człowieka na poziomie MRHD; podobnych zmian nie obserwowano w trwającym 13 tygodni badaniu u dojrzałych płciowo samców ani w trwającym 26 tygodni badaniu u młodych psów obejmującym okres dojrzewania. Mechanizm, w wyniku którego maworyksaforu powoduje taki efekt, nie jest znany, jednak nie można wykluczyć związku z działaniem farmakologicznym maworyksaforu.

Nie ma danych na ten temat.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Dwuwodny wodorofosforan wapnia (E3431(ii))
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))

Sodu laurylosiarczan
Sodu fumaran stearylowy

Otoczka kapsułki

Indygotyna (E132)
Żelatyna (E441)
Tytanu dwutlenek (E171)

Farba drukarska

Roztwór amoniaku, stężony (E527)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Alkohol izopropylowy
Alkohol n-butyłowy
Glikol propylenowy (E1520)
Szklivo szelakowe w etanolu (E904)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 45 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Okrągła, biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości, z zakrętką o średnicy 38 mm zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i etykietą. Każda butelka zawiera jeden pochłaniacz wilgoci umieszczony pomiędzy węzownicą wiskozową a nakrętką.

Opakowania po 60, 90 lub 120 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2017/001

EU/1/26/2017/002

EU/1/26/2017/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Xolremdi do obrotu w każdym państwie członkowskim MAH musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu ograniczenie potencjalnego ryzyka toksyczności dla zarodka i płodu związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Xolremdi.

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Xolremdi jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać produkt leczniczy Xolremdi, miały dostęp do następującego pakietu edukacyjnego lub zostały w niego wyposażone:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Xolremdi jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy będą stosować produkt leczniczy Xolremdi, zostali wyposażeni w następujący pakiet edukacyjny:

- Karta pacjenta

Materiał edukacyjny dla lekarzy:

- Charakterystyka produktu leczniczego
- Przewodnik dla osób należących do fachowego personelu medycznego
- **Przewodnik dla osób należących do fachowego personelu medycznego**
 - Produkt leczniczy Xolremdi podawany kobietom w ciąży może potencjalnie powodować uszkodzenia zarodka i płodu.
 - Produkt leczniczy Xolremdi jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.
 - Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xolremdi należy zweryfikować status ciąży pacjentek w wieku rozrodczym podejmujących działania w zakresie zdolności rozrodczych.
 - Pacjentki w wieku rozrodczym muszą unikać zajścia w ciążę, stosując skuteczną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję dwubarierową) w trakcie leczenia produktem leczniczym Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po podaniu ostatniej dawki.
 - Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych podczas stosowania produktu leczniczego Xolremdi i przez co najmniej trzy tygodnie po zakończeniu leczenia.
 - Leczenie produktem leczniczym Xolremdi należy przerwać, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży.
 - Do opakowania produktu dołączona jest karta pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna poinformować każdą pacjentkę w wieku rozrodczym oraz każdego pacjenta, którego partnerka jest w wieku rozrodczym, o celu i znaczeniu tej karty.
 - W przypadku stwierdzenia ciąży należy podjąć odpowiednie działania, a pacjentka powinna otrzymać odpowiednie porady specjalisty dotyczące możliwych działań.

Pakiet informacyjny dla pacjenta:

- Ulotka informacyjna dołączona do opakowania
- Karta pacjenta
- **Karta pacjenta:**
 - Ostrzeżenie przed przyjmowaniem produktu leczniczego Xolremdi w ciąży. Produkt leczniczy Xolremdi stanowi potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.
 - Instrukcja stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji (np. podwójnej bariery antykoncepcyjnej) przez kobiety w wieku rozrodczym podczas leczenia produktem leczniczym Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.
 - Instrukcja dla pacjentów płci męskiej dotycząca stosowania skutecznej antykoncepcji podczas stosunków seksualnych z partnerką w wieku rozrodczym podczas leczenia produktem leczniczym Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.
 - Instrukcja natychmiastowego kontaktu z odpowiednim lekarzem w przypadku podejrzenia ciąży.
 - Instrukcja przeczytania ulotki dołączonej do opakowania w celu uzyskania dalszych informacji i wskazówek.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PASS): W celu zbadania długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania maworyksaforu w leczeniu zespołu WHIM. (brodawki, hipogammaglobulinemia, infekcje i mielokateksja) w celu zwiększenia liczby krążących dojrzałych neutrofilów i limfocytów u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, MAH przeprowadzi i przedłoży wyniki badania nieinterwencyjnego opartego na rejestrze pacjentów, gromadzącego zarówno punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, jak i skuteczności.	Rocznie (w ramach corocznej ponownej oceny)
Aby zapewnić odpowiednie monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności maworyksaforu w leczeniu zespołu WHIM (brodawki, hipogammaglobulinemia, infekcje i mielokateksja) pacjentów w wieku 12 lat i starszych w celu zwiększenia liczby krążących dojrzałych neutrofilów i limfocytów, podmiot odpowiedzialny powinien co roku aktualizować wszelkie nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności maworyksaforu.	Rocznie (w ramach corocznej ponownej oceny)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xolremdi 100 mg kapsułki twarde
maworyksafor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg maworyksaforu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Po otwarciu użyć w ciągu 45 dni.
Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2017/001 60 kapsułek twardych
EU/1/26/2017/002 90 kapsułek twardych
EU/1/26/2017/003 120 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xolremdi

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xolremdi 100 mg kapsułki twarde
maworyksafor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg maworyksaforu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po otwarciu użyć w ciągu 45 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2017/001 60 kapsułek twardych
EU/1/26/2017/002 90 kapsułek twardych
EU/1/26/2017/003 120 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA KARCIE PACJENTA

Karta pacjenta leku Xolremdi (maworyksafor)

CIAŻA I ANTYKONCEPCJA

Ta karta zawiera ważne informacje na temat leku Xolremdi.

- Nie należy stosować leku Xolremdi, jeśli jest pacjentka w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, ponieważ może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. podwójną barierę) podczas przyjmowania leku Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.
- Jeśli pacjent jest pacjentem płci męskiej, a jego partnerka może zajść w ciążę, musi stosować prezerwatywę podczas przyjmowania leku Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.
- Jeśli pacjentka lub jej partner podejrzewają ciążę, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Należy również uważnie przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania, ponieważ zawiera ona ważne informacje.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leku Xolremdi należy skonsultować się z lekarzem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xolremdi 100 mg kapsułki twarde maworyksafor

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.
- W opakowaniu znajduje się karta pacjenta, z którą należy się dokładnie zapoznać.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xolremdi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xolremdi
3. Jak przyjmować lek Xolremdi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xolremdi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xolremdi i w jakim celu się go stosuje

Lek Xolremdi zawiera substancję czynną maworyksafor. Maworyksafor należy do grupy leków znanych jako inne leki immunostymulujące.

Lek Xolremdi stosuje się w leczeniu zespołu WHIM (brodawki, hipogammaglobulinemia, zakażenia i mielokateksja) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

Hipogammaglobulinemia to stan, w którym poziom przeciwciał jest niski. Mielokateksja to choroba, w której organizm nie uwalnia dojrzałych komórek krwi ze szpiku kostnego.

Zespół WHIM to dziedziczne schorzenie spowodowane mutacjami (zmianami) w genach danej osoby, które wpływają na układ odpornościowy, utrudniając organizmowi zwalczanie zakażeń. Lek Xolremdi stosuje się u pacjentów z zespołem WHIM wywołanym zmianą w genie *CXCR4*.

Substancja czynna leku Xolremdi, maworyksafor, działa poprzez zwiększenie przemieszczania się komórek układu odpornościowego ze szpiku kostnego do krwi. Zwiększona liczba komórek układu odpornościowego we krwi zmniejsza ryzyko zakażeń u pacjentów z zespołem WHIM.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xolremdi

Kiedy nie przyjmować leku Xolremdi

- jeśli pacjent ma uczulenie na maworyksafor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży;

- jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki rozkładane w organizmie przez enzym wątrobowy (białko) znany jako CYP2D6, takie jak leki stosowane w celu:
 - o złagodzenia kaszlu (np. kodeina, dekstrometorfan);
 - o leczenia bólu (np. kodeina, tramadol).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xolremdi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko.
- u pacjenta występują czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QTc (nieprawidłowa aktywność elektryczna serca wpływająca na jego rytm), takie jak:
 - o hipokaliemia (małe stężenie potasu we krwi),
 - o zastoinowa niewydolność serca (kiedy serce nie pompuje krwi tak sprawnie, jak powinno),
 - o zespół długiego QT (rytm serca powodujący szybkie, chaotyczne bicie serca) lub przyjmuje leki, które mogą powodować wydłużenie odstępu QTc lub zwiększać stężenie leku Xolremdi we krwi (patrz „Lek Xolremdi a inne leki”).

Może to zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych wpływających na aktywność elektryczną serca, takich jak torsades de pointes (nieprawidłowa aktywność elektryczna serca z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu), poważne arytmie (nieprawidłowe lub nieregularne bicie serca) oraz nagły zgon. W takim przypadku lekarz będzie korygować wszelkie modyfikowalne czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QTc i sprawdzać aktywność elektryczną serca przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xolremdi oraz w jego trakcie. Może także zdecydować o przepisaniu mniejszej dawki leku lub zalecić, aby nie przyjmować leku Xolremdi.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom poniżej 12 lat. Nie przeprowadzono badań tego leku u tych pacjentów.

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, ponieważ nie wiadomo, czy jest on bezpieczny. Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 2 lat, ponieważ może to spowodować wady rozwojowe.

Lek Xolremdi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektórych leków i suplementów **nie należy przyjmować jednocześnie z lekiem Xolremdi**, ponieważ mogą one zmniejszać skuteczność leku Xolremdi poprzez zmniejszenie jego stężenia we krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku Xolremdi należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków w związku z:

- leczeniem lęku i depresji (**dziurawiec**);
- leczeniem raka (takie jak **apalutamina, enzalutamid, mitotan**);
- leczeniem napadów padaczkowych i innych schorzeń (takie jak **karbamazepina, fenytoina, fenobarbital**);
- leczeniem zakażenia (**ryfampicyna**, tylko gdy stosowana przez ≥ 5 dni).

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Xolremdi poprzez zwiększenie jego stężenia we krwi:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (takie jak **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol**);
- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak **klarytromycyna, erytromycyna**);
- leki stosowane w leczeniu depresji (takie jak **nefazodon**);
- leki stosowane w leczeniu chorób serca (takie jak **amiodaron, diltiazem, werapamil**).

Lek Xolremdi może nasilać działania niepożądane niektórych leków poprzez zwiększenie stężenia tych leków we krwi. Do tych leków należy zaliczyć:

- leki stosowane w celu złagodzenia alergii (takie jak **feksofenadyna**);
- leki stosowane w leczeniu chorób krwi (takie jak **dabigatran eteksylan, edoksaban**);
- leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych (takie jak **telaprewir**);
- leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV i AIDS (takie jak **atazanawir**);
- leki stosowane w leczeniu raka (takie jak **rybocyklib, cerytynib, ewerolimus**);
- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak **telitromycyna**);
- leki stosowane w leczeniu lęku lub zaburzeń snu (takie jak **midazolam, alprazolam**);
- lek stosowany w leczeniu chorób serca (**digoksyna**).

Lek Xolremdi może zmniejszać skuteczność następującego leku poprzez zmniejszenie jego stężenia we krwi:

- **metformina**, lek stosowany w leczeniu cukrzycy.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych wpływających na aktywność elektryczną serca, gdy są przyjmowane razem z lekiem Xolremdi:

- leki stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca (takie jak **amiodaron, dizopiramid, prokainamid**).
- inne leki wpływające na aktywność elektryczną serca (takie jak **chlorochina, halofantryna, klarytromycyna, cyprofloksacyna, lewofloksacyna, azytromycyna, haloperidol, metadon, moksyflokscyna, beprydyl, pimozyd i dożylny ondansetron**).

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xolremdi należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych powyżej.

Stosowanie leku Xolremdi z jedzeniem i pićm

Należy unikać jedzenia i picia produktów zawierających grejpfruta, ponieważ grejpfrut może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Xolremdi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie należy stosować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży, gdyż istnieje ryzyko, że będzie szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. Przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać ujemny wynik testu ciążowego.

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tego leku u kobiet w okresie ciąży. Ze względu na mechanizm działania lek ten może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Antykoncepcja dla kobiet i mężczyzn

Wewnątrz opakowania leku Xolremdi znajduje się karta pacjenta, którą należy uważnie przeczytać.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. podwójną barierę antykoncepcyjną, taką jak prezerwatywa i diaphragma) podczas stosowania leku Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Lekarz pacjentki może doradzić jej odpowiednie metody antykoncepcji. Jeżeli w trakcie leczenia zajdzie pacjentka w ciążę, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Mężczyźni muszą używać prezerwatywy podczas stosunków płciowych z partnerką zdolną do zajścia w ciążę w okresie przyjmowania leku Xolremdi oraz przez trzy tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Pacjent musi poinformować lekarza, jeśli jego partnerka zajdzie w ciążę

Karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Xolremdi u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy Xolremdi przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, przed zastosowaniem tego leku należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem leku Xolremdi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku Xolremdi na płodność mężczyzn i kobiet. W badaniach na zwierzętach wykazano, że lek Xolremdi może zmniejszać płodność u mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xolremdi może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli wystąpią zawroty głowy lub omdlenia, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki nie nastąpi poprawa.

Lek Xolremdi zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę twardą, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Xolremdi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Xolremdi to:

- Dla pacjentów o masie ciała **powyżej 50 kg**: 400 mg (cztery kapsułki po 100 mg) doustnie raz na dobę na czczo po nocnym poście i co najmniej 30 minut przed posiłkiem.
- Dla pacjentów o masie ciała **nieprzekraczającej 50 kg**: 300 mg (trzy kapsułki po 100 mg) doustnie raz na dobę na czczo po nocnym poście i co najmniej 30 minut przed posiłkiem.

Lekarz może zalecić przyjmowanie mniejszej dawki, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą powodować poważne działania niepożądane w przypadku jednoczesnego stosowania leku Xolremdi.

Kapsułki Xolremdi należy połykać w całości. Nie należy ich otwierać, łamać ani żuć.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Xolremdi przeznaczony jest do stosowania u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, ponieważ nie wiadomo, czy jest on bezpieczny.

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 2 lat, ponieważ może to spowodować wady rozwojowe.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xolremdi

W razie przypadkowego zażycia większej dawki leku Xolremdi niż zalecana należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Xolremdi

Jeśli pacjent zapomni przyjąć tego leku rano, należy pominąć dawkę na dany dzień i zażyć kolejną dawkę następnego ranka, zgodnie z planem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Xolremdi

Lekarz powinien ustalić, jak długo należy przyjmować lek Xolremdi i kiedy można zakończyć leczenie. Nie należy przerywać stosowania leku dopóki nie zaleci tego lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Uczucie mdłości (nudności)
- Ból brzucha
- Niestrawność (dyspepsja)
- Biegunka
- Wymioty
- Ból głowy
- Wysypka, w tym wysypka z małymi, płaskimi, przebarwionymi plamami (wysypka plamista), swędząca wysypka (wysypka świądowa) i wysypka z małymi, wypukłymi guzkami (wysypka grudkowa)

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Zawroty głowy
- Omdlenie
- Krwawienie z nosa (epistaksja)
- Sucha skóra
- Czerwone, łuszczące się plamy na skórze, którym towarzyszy swędzenie i dyskomfort (łuszczycowe zapalenie skóry)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xolremdi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po pierwszym otwarciu butelki lek należy zużyć w ciągu 45 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xolremdi

- Substancją czynną leku jest maworyksafor. Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg maworyksaforu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: krzemionka koloidalna bezwodna (E551), kroskarmeloza sodowa (E468), wodorofosforan wapnia dwuwodny (E3431(ii)), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), sodu laurylosiarczan i sodu stearylofumarany. Patrz punkt 2 „Lek Xolremdi zawiera sól”.
Otoczka kapsułki: indygotyna (E132), żelatyna (E441) i tytanu dwutlenek (E171).
Farba drukarska: roztwór amoniaku, skoncentrowany (E527), żelaza tlenek czarny (E172), alkohol izopropylowy, alkohol n-butylový, glikol propylenowy (E1520) i glazura szelakowa w etanolu (E904).

Jak wygląda lek Xolremdi i co zawiera opakowanie

Lek Xolremdi 100 mg ma postać nieprzezroczystych, białych, twardych kapsułek (kapsułka) z jasnoniebieską nasadką. Na białym korpusie kapsułki nadrukowano czarnym tuszem „100 mg”, a na jasnoniebieskiej nasadce kapsułki nadrukowano czarnym tuszem „MX4”.

Lek Xolremdi pakowany jest w okrągłą, białą butelkę z polietylenu o wysokiej gęstości, z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, ze zintegrowanym środkiem pochłaniającym wilgoć i etykietą. Butelka zawiera 60, 90 lub 120 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wiedeń
Austria

Wytwórca

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Niemcy

Niniejsza ulotka została ostatnio zaktualizowana w

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA ZGODNIE Z PROCEDURĄ
DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEDSTAWIONE PRZEZ
EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.