

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xolremdi 100 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 100 mg de mavorixafor.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă opacă din gelatină, mărimea 1, (lungime aproximativ 19,4 mm), cu corp alb și capac albastru deschis. Corpul alb al capsulei este imprimat cu „100 mg” cu cerneală neagră, iar capacul albastru deschis al capsulei este imprimat cu „MX4” cu cerneală neagră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Xolremdi este indicat la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste pentru tratamentul sindromului WHIM (veruci, hipogammaglobulinemie, infecții și mielocatexis) pentru creșterea numărului de neutrofile și limfocite mature circulante.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în diagnosticarea sau abordarea terapeutică a imunodeficiențelor.

#### Doze

Doza recomandată este:

- Greutate mai mare de 50 kg: 400 mg (patru capsule de 100 mg) pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar, după lipsa aportului alimentar peste noapte și cu cel puțin 30 minute înainte de masă.
- Greutate mai mică sau egală cu 50 kg: 300 mg (trei capsule de 100 mg) pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar, după lipsa aportului alimentar peste noapte și cu cel puțin 30 de minute înainte de masă.

#### *Doză omisă*

Dacă se omite o doză, următoarea doză trebuie administrată conform programului. Pacientul nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa o doză omisă.

## *Ajustări ale dozei*

### Utilizarea concomitentă a Xolremdi cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4

Atunci când se utilizează concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4, doza zilnică trebuie redusă la 200 mg.

Atunci când se utilizează concomitent cu un inhibitor moderat al CYP3A4, reacțiile adverse la Xolremdi care pot fi asociate cu o creștere a expunerii la mavorixafor trebuie monitorizate mai frecvent (vezi pct. 4.5), iar doza zilnică de Xolremdi trebuie redusă treptat, în incremente de 100 mg, în funcție de necesitățile clinice, dar nu la o doză mai mică de 200 mg.

### Utilizarea concomitentă a Xolremdi cu inhibitori ai P-gp

Atunci când se utilizează concomitent cu un inhibitor al P-gp, reacțiile adverse la Xolremdi care pot fi asociate cu o creștere a expunerii la mavorixafor trebuie monitorizate mai frecvent (vezi pct. 4.5), iar doza zilnică de Xolremdi trebuie redusă treptat, în incremente de 100 mg, în funcție de necesitățile clinice, dar nu la o doză mai mică de 200 mg.

## Grupe speciale de pacienți

### *Risc de prelungire a intervalului QTc*

La pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc și/sau când se utilizează concomitent cu un medicament cu potențial cunoscut de prelungire a intervalului QTc, este necesară evaluarea și monitorizarea QTc (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară reducerea dozei, doza zilnică trebuie redusă în incremente de 100 mg, dar nu la o doză mai mică de 200 mg. Poate fi necesară întreruperea tratamentului cu Xolremdi (vezi pct. 4.4).

### *Vârșnici*

Există date limitate privind pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

### *Insuficiență renală*

Siguranța și eficacitatea Xolremdi nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei între 15 și mai puțin de 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (clearance al creatininei mai mic de 15 ml/min). Nu se recomandă administrarea Xolremdi la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei  $\geq 30$  ml/min, inclusiv la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

### *Insuficiență hepatică*

Siguranța și eficacitatea Xolremdi nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor ChildPugh  $\geq 7$ ). Xolremdi nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

## Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xolremdi la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Xolremdi nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta  $< 2$  ani, deoarece expunerea la mavorixafor poate provoca tulburări de dezvoltare (vezi pct. 5.3).

## Mod de administrare

Xolremdi se administrează pe cale orală.

Capsula trebuie luată în condiții de repaus alimentar, după lipsa aportului alimentar peste noapte și cu cel puțin 30 minute înainte de masă. Vezi pct. 5.2.

Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise, rupte sau mestecate, pentru a asigura eficacitatea și stabilitatea medicamentului.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea împreună cu medicamente puternic dependente de CYP2D6 pentru clearance (de exemplu, dextrometorfan, codeină, tramadol) (vezi pct. 4.5).

În timpul sarcinii (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Pe baza mecanismului său de acțiune, mavorixafor poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 4.3, 4.6 și 5.3).

Statutul de graviditate a pacientelor cu potențial fertil care se angajează în activități cu potențial reproductiv trebuie verificat înainte de a începe administrarea Xolremdi. Pacientele cu potențial fertil trebuie să evite să rămână gravide prin utilizarea unei metode eficiente de contracepție (de exemplu, contracepție de tip dublă barieră) în timpul tratamentului cu Xolremdi și timp de trei săptămâni după doza finală (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Pacienții de sex masculin cu partenere cu potențial fertil trebuie să utilizeze prezervative în timpul actului sexual în timpul tratamentului cu Xolremdi și timp de cel puțin trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Dacă a avut loc expunerea la mavorixafor în timpul sarcinii, pacienta trebuie să își contacteze imediat medicul și tratamentul cu mavorixafor trebuie întrerupt.

Pentru a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății (HCP) și pacienții să minimizeze riscul potențial de toxicitate embriofetală, un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) va fi distribuit PDS care au experiență în tratamentul sindromului WHIM și un card pentru pacienți va fi furnizat în ambalajul medicamentului.

#### Prelungirea intervalului QTc

Mavorixafor determină prelungire a QTc, dependentă de concentrația plasmatică (vezi pct. 5.1). Utilizarea concomitentă a Xolremdi cu alte medicamente care prelungesc intervalul QTc poate duce la o creștere mai mare a intervalului QTc și la reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului QTc, inclusiv torsada vârfurilor, alte aritmii grave și deces subit.

Orice factori de risc modificabili pentru prelungirea intervalului QTc trebuie corecți, iar intervalul QTc trebuie evaluat la intrarea în studiu și monitorizat în timpul tratamentului, conform indicațiilor clinice la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea QTc (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom QT prelungit, hipokaliemie) sau care iau concomitent medicamente care cresc expunerea la mavorixafor și/sau substanțe active cu potențial cunoscut de prelungire a intervalului QTc. Poate fi necesară reducerea dozei (vezi pct. 4.2) sau întreruperea tratamentului cu Xolremdi.

#### Pacienți fără variante confirmate ale genei CXCR4

Eficacitatea și siguranța Xolremdi nu au fost stabilite la pacienții cu sindrom WHIM care nu prezintă variante CXCR4 patogene.

## Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informațiile privind interacțiunea medicamentului Xolremdi cu potențialele medicamente utilizate concomitent sunt rezumate în Tabelul 1, Tabelul 2 și Tabelul 3.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

**Tabelul 1: Efectul Xolremdi asupra altor medicamente (exemplele includ, dar nu sunt limitate la)**

Medicamente clasificate pe domenii terapeutice	Efecte asupra nivelurilor de medicament. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recomandare privind administrarea concomitentă cu Xolremdi
<b>Substraturile CYP2D6</b>		
de exemplu, dextrometorfan, codeină, tramadol	<i>Dextrometorfan</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> de 6,5 ori (5,1 la 8,3) ↑ ASC de 9 ori (6,5 până la 12,3).	Mavorixafor este un inhibitor CYP2D6. Utilizarea concomitentă a Xolremdi împreună cu medicamente al căror clearance depinde în mare măsură de CYP2D6 este contraindicată (vezi pct. 4.3). După întreruperea tratamentului cu mavorixafor, efectul inhibitor asupra CYP2D6 poate persista; trebuie avută în vedere o perioadă de eliminare de aproximativ 30 zile (corespunzătoare a 9 timpi de înjumătățire) înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care depind în mare măsură de CYP2D6 pentru clearance.
<b>Substraturile CYP3A4</b>		
de exemplu, midazolam, alprazolam, everolimus, telitromicină, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> <sup>b</sup> ↑ C <sub>max</sub> de 1,1 ori (1,0 până la 1,3) ↑ ASC de 1,7 ori (1,4 până la 2,1).	Mavorixafor este un inhibitor al CYP3A4. Atunci când se utilizează concomitent cu substraturi CYP3A4, unde modificări minime ale concentrației substratului pot duce la reacții adverse grave, reacțiile adverse legate de substratul CYP3A4 trebuie monitorizate mai frecvent.
<b>Substraturile P-gp</b>		
digoxină	<i>Digoxină</i> <sup>c</sup> ↑ C <sub>max</sub> de 1,5 ori (1,3 până la 1,8) ↑ ASC de 1,6 ori (1,4 până la 1,9)	Atunci când Xolremdi este utilizat concomitent cu digoxină, concentrațiile serice de digoxină trebuie măsurate înainte de inițierea utilizării concomitente a Xolremdi, iar monitorizarea concentrațiilor serice de digoxină trebuie continuată conform recomandărilor din RCP pentru digoxină.

Medicamente clasificate pe domenii terapeutice	Efecte asupra nivelurilor de medicament. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recomandare privind administrarea concomitentă cu Xolremdi
<i>Alte substraturi P-gp</i> de exemplu, dabigatran etexilat, edoxaban, fexofenadină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Atunci când se utilizează concomitent cu alte substraturi P-gp, unde modificări minime ale concentrației substratului pot duce la reacții adverse grave, reacțiile adverse legate de substratul P-gp trebuie monitorizate mai frecvent.
<b>Substraturile OCT2/MATE1</b>		
metformin	<i>Metformin</i> <sup>d</sup> ↓ C <sub>max</sub> cu 35% (17 până la 49%) ↓ ASC cu 35% (20 până la 47%)	Monitorizați controlul glicemic și ajustați doza de metformin, după cum este necesar. Mavorixafor poate scădea media C <sub>max</sub> și ASC a metforminului, ceea ce poate reduce eficacitatea acestuia. Mecanismul acestei interacțiuni este necunoscut.

<sup>a</sup> Toate studiile de interacțiune au fost efectuate la subiecți sănătoși.

<sup>b</sup> Utilizare concomitentă cu Xolremdi 400 mg.

<sup>c</sup> Utilizare concomitentă a unei singure doze orale de amestec transportor care conține 0,25 mg de digoxină împreună cu Xolremdi în doza stabilită pentru atingerea stării de echilibru (400 mg/zi).

<sup>d</sup> Utilizare concomitentă a unei singure doze orale de amestec transportor care conține 10 mg de metformin împreună cu Xolremdi în doza stabilită pentru atingerea stării de echilibru (400 mg/zi).

**Tabelul 2: Efectul Xolremdi asupra altor medicamente (exemplele includ, dar nu sunt limitate la)**

Medicamente clasificate pe domenii terapeutice	Efecte asupra nivelurilor de medicament. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recomandare privind administrarea concomitentă cu Xolremdi
<b>Inductori CYP3A4</b>		
de exemplu, apalutamidă, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, rifampicină, fenobarbital, sunătoare	Interacțiunea nu a fost studiată.  <i>Așteptat:</i> ↓ C <sub>max</sub> mavorixafor ↓ ASC mavorixafor	Mavorixafor este un substrat CYP3A4. Utilizarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A4 este de așteptat să scadă concentrația plasmatică de mavorixafor, ceea ce poate reduce efectul terapeutic al Xolremdi. Nu se recomandă utilizarea concomitentă.

Medicamente clasificate pe domenii terapeutice	Efecte asupra nivelurilor de medicament. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recomandare privind administrarea concomitentă cu Xolremdi
<b><i>Inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4</i></b>		
de exemplu, itraconazol, amiodaronă, diltiazem, fluconazol, ketoconazol, claritromicină, eritromicină, nefazodonă.	<p><i>Itraconazol</i><sup>b</sup></p> <p>↑ Expunerea la mavorixafor de aproximativ 2 ori</p> <p><i>Așteptat:</i></p> <p>↓ C<sub>max</sub> mavorixafor</p> <p>↓ ASC mavorixafor</p>	<p>Mavorixafor este un substrat CYP3A4. Utilizarea concomitentă cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 este de așteptat să crească expunerea la mavorixafor și poate crește riscul de reacții adverse.</p> <p>Atunci când se utilizează împreună cu un inhibitor puternic al CYP3A4, doza zilnică de Xolremdi trebuie redusă la 200 mg (vezi pct. 4.2).</p> <p>Atunci când se utilizează împreună cu un inhibitor moderat al CYP3A4, reacțiile adverse trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă treptat, în incremente de 100 mg, <i>în funcție de necesitățile clinice</i>, dar nu la o doză mai mică de 200 mg (vezi pct. 4.2).</p>
<b><i>Inhibitori P-gp</i></b>		
itraconazol (200 mg), verapamil	<p><i>Itraconazol</i><sup>b</sup></p> <p>↑ Expunerea la mavorixafor de aproximativ 2 ori</p> <p><i>Așteptat:</i></p> <p>↓ C<sub>max</sub> mavorixafor</p> <p>↓ ASC mavorixafor</p>	<p>Mavorixafor este un substrat P-gp. Atunci când Xolremdi se utilizează concomitent cu inhibitori ai P-gp, reacțiile adverse la Xolremdi care pot fi asociate cu o creștere a expunerii la mavorixafor trebuie monitorizate mai frecvent (vezi pct. 4.5), iar doza zilnică de Xolremdi trebuie redusă treptat, în incremente de 100 mg, <i>în funcție de necesitățile clinice</i>, dar nu la o doză mai mică de 200 mg.</p>

<sup>a</sup> Toate studiile de interacțiune au fost efectuate la subiecți sănătoși.

<sup>b</sup> Utilizare concomitentă a Xolremdi 200 mg cu 200 mg itraconazol.

**Tabelul 3: Interacțiunea cu medicamente antiaritmice și alte medicamente care pot prelungi intervalul QT**

Medicamente clasificate pe domeniul terapeutic	Efecte asupra nivelurilor de medicament. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomandare privind administrarea concomitentă cu Xolremdi
<p>Medicamente antiaritmice (inclusiv, dar fără a se limita la, amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină și sotalol)</p> <p>Alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (inclusiv, dar fără a se limita la, clorochină, halofantrină, claritromicină, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacina, bepridil, pimozidă și ondansetron intravenos)</p>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Se preconizează prelungirea intervalului QTc</p>	<p>Xolremdi determină prelungirea QTc, dependentă de concentrația plasmatică. Utilizarea concomitentă a Xolremdi cu alte medicamente care sunt asociate cu prelungirea QTc poate duce la creșterea intervalului QTc (vezi pct. 4.4 și 5.1).</p> <p>Când se utilizează concomitent cu un medicament cu potențial cunoscut de prelungire a intervalului QTc, este necesară evaluarea și monitorizarea QTc (vezi pct. 4.2 și 4.4). Dacă este necesară reducerea dozei, doza zilnică trebuie redusă în incremente de 100 mg, dar nu la o doză mai mică de 200 mg. Poate fi necesară întreruperea tratamentului cu Xolremdi (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>

#### Alimente

Pacienții trebuie sfătuiți să evite să mănânce sau să bea produse cu greșefrut, deoarece greșefrutul este un inhibitor puternic al CYP3A4 și poate crește riscul de reacții adverse la Xolremdi.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Statutul de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă, care se angajează în activități cu potențial reproductiv, trebuie verificat înainte de a începe administrarea Xolremdi. Paciente aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide prin utilizarea unei metode eficiente de contracepție (de exemplu, contracepție de tip dublă barieră) în timpul tratamentului cu Xolremdi și timp de trei săptămâni după doza finală (vezi pct. 4.4).

Pacienții de sex masculin cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze prezervative în timpul actului sexual în timpul ce iau Xolremdi și timp de cel puțin trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea mavorixafor la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Pe baza mecanismului său de acțiune, mavorixafor poate provoca leziuni fetale în cazul administrării la o femeie gravidă (vezi pct. 5.3).

Xolremdi este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Dacă a avut loc expunerea la mavorixafor în timpul sarcinii, pacienta trebuie să își contacteze imediat medicul și tratamentul cu mavorixafor trebuie întrerupt.

#### Alăptarea

Mavorixafor nu a fost studiat la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă mavorixafor/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman și animal.

Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea în timpul tratamentului și timp de trei săptămâni după doza finală, fie de întrerupere a tratamentului cu Xolremdi, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Xolremdi pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul mavorixafor asupra fertilității la om. Efectul mavorixafor asupra fertilității masculine sau feminine nu a fost studiat în studii desemnate specific pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere. În studiile de toxicitate cu doze repetate, pe durată cronică, s-au observat modificări testiculare într-un studiu în care tratamentul a fost inițiat la câini tineri prepuberi. Relevanța acestor rezultate pentru pacienții de sex masculin nu este cunoscută (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Xolremdi poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje dacă se confruntă cu reacții adverse asupra sistemului nervos.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la 38 de pacienți cu sindrom WHIM tratați cu mavorixafor, cu o durată a tratamentului cuprinsă între mai puțin de 6 luni (7 pacienți) și 4 ani (7 pacienți), cu o durată mediană de expunere de 2 ani. Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate, de orice grad, au fost efecte gastrointestinale (greață (21,1%), diaree (18,4%), vărsături (13,2%), dispepsie (10,5%), dureri abdominale (10,5%), erupții cutanate (13,2%) și cefalee (10,5%).

Pot apărea efecte gastrointestinale după începerea tratamentului cu Xolremdi; aceste reacții dispar de obicei în primele 3 luni, chiar dacă tratamentul cu Xolremdi este continuat.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice cu mavorixafor sunt enumerate mai jos în Tabelul 4. Acestea au inclus două studii clinice în care 38 de pacienți cu sindrom WHIM au fost tratați cu mavorixafor.

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 4 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4: Reacții adverse**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeală	Frecvente
	Sincopă	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente
	Diaree	Foarte frecvente
	Dispepsie	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată*	Foarte frecvente
	Xerodermie	Frecvente
	Dermatită psoriaziformă	Frecvente

\* următoarele grupări conțin următorii termeni MedDRA preferați:

Erupție cutanată: erupție maculară, erupție pruriginoasă, erupție papulară

### Copii și adolescenți

În studiul pivot de Fază 3 X4P-001-103, 7 din cei 14 pacienți tratați cu mavorixafor aveau vârste cuprinse între 12 și <18 ani. Niciun pacient din studiul X4P-001-MKKA din faza 2 nu a avut vârsta sub 18 ani.

Profilul de siguranță la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani a fost similar cu cel observat în populația generală, incluzând pacienți adulți și adolescenți.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot specific sau o intervenție terapeutică pentru a spori eliminarea mavorixaforului. În caz de supradozaj, se recomandă întreruperea tratamentului și inițierea tratamentului simptomatic de susținere, conform indicațiilor clinice.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, alte imunostimulante, codul ATC: L03AX24

### Mecanism de acțiune

Mavorixafor este un antagonist al receptorului 4 al chemokinelor CXC (CXCR4) care blochează legarea ligandului CXCR4, factor 1 $\alpha$  stromal derivat (SDF-1 $\alpha$ )/ligand 12 al chemokinelor CXC (CXCL12). SDF-1/CXCR4 joacă un rol în deplasarea și țintirea leucocitelor către și din compartimentul măduvei osoase. Mutațiile de amplificare a funcției la nivelul genei receptorului CXCR4 care apar la pacienții cu sindromul WHIM duc la creșterea receptivității la CXCL12 și la sechestrarea leucocitelor în măduva osoasă. Mavorixafor inhibă răspunsul la CXCL12 atât în variantele CXCR4 de tip sălbatic, cât și în variantele CXCR4 mutante asociate cu sindromul WHIM.

Tratamentul cu mavorixafor duce la creșterea mobilizării neutrofilelor și a limfocitelor și a monocitelor din măduva osoasă în circulația periferică.

### Efecte farmacodinamice

Numărul absolut de neutrofile (NAN) și numărul absolut de limfocite (NAL) au atins valoarea maximă la 4 ore după administrarea Xolremdi și au revenit la valoarea inițială în 24 ore după administrare. La dozele de mavorixafor de 50 mg (de 0,125 ori doza maximă recomandată) până la 400 mg o dată pe zi, expunerea mai mare la mavorixafor la starea de echilibru a fost asociată cu un timp mediu (ore) mai lung peste pragul NAN ( $TAT_{NAN}$ ) de 500 celule/ $\mu$ l și un timp mediu (ore) mai lung peste pragul NAL ( $TAT_{NAL}$ ) de 1 000 celule/ $\mu$ l pe o perioadă de 24 de ore.

### Electrofiziologia cardiacă

Într-un studiu QT, creșterea medie maximă a intervalului QTc a fost de 15,6 ms (limita superioară a intervalului de încredere de 90% = 19,8 ms) după administrarea de Xolremdi 800 mg (de 2 ori doza maximă recomandată) la voluntari sănătoși. Vezi pct. 4.4.

### Eficacitate și siguranță clinică

Xolremdi a fost evaluat în două studii clinice. Studiul X4P-001-103 (denumit în continuare studiul 1) a fost un studiu clinic pivot de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu sindrom WHIM. Studiul X4P-001-MKKA (denumit în continuare studiul 2) a fost un studiu în regim deschis de susținere, de fază 2 la pacienții adulți cu sindrom WHIM.

#### *Studiu de fază 3 (pivot)*

Eficacitatea Xolremdi la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu sindrom WHIM a fost evaluată în perioada de 52 de săptămâni, randomizată, în regim dublu-orb, controlată cu placebo a studiului 1. Toți pacienții înscriși au avut o variantă de CXCR4 confirmată prin genotip în concordanță cu sindromul WHIM și un NAN confirmat  $\leq 400$  celule/ $\mu$ l. Doza de mavorixafor 400 mg a fost administrată pe cale orală o dată pe zi adulților și adolescenților cu greutatea >50 kg și doza de mavorixafor 200 mg a fost administrată pe cale orală o dată pe zi adolescenților cu greutatea  $\leq 50$  kg. Pacienților li s-a permis continuarea (dar nu și inițierea) terapiei cu imunoglobulină la aceeași doză. Utilizarea altor antagoniști CXCR4 sau a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) nu a fost permisă.

Treizeci și unu de pacienți au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra placebo (n = 17) sau mavorixafor (n = 14) o dată pe zi timp de 52 de săptămâni. Datele demografice de bază ale pacienților și caracteristicile bolii sunt prezentate în Tabelul 5.

**Tabelul 5: Caracteristici demografice și de referință la pacienții cu sindrom WHIM (studiul 1)**

Date demografice și caracteristici ale bolii	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
<b>Date demografice</b>		
Vârsta (ani) medie (AS)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Grupa de vârstă, n (%)	-	-
12 până la <18 ani	7 (50,0)	8 (47,1)
$\geq 18$ ani	7 (50,0)	9 (52,9)
Sex, n (%)	-	-
Bărbat	5 (35,7)	8 (47,1)
Femeie	9 (64,3)	9 (52,9)
Rasă, n (%)	-	-
Albă	13 (93)	16 (94)
Asiatică	0	1 (6)
Alta	1 (7)	0

Date demografice și caracteristici ale bolii	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
<b>Caracteristici ale bolii</b>		
Utilizarea de Ig la intrarea în studiu, n (%)	-	-
Da	6 (42,9)	8 (47,1)
Număr absolut mediu de neutrofile (NAN) (celule/ $\mu$ l) medie (AS)	155 (93,8)	281 (232,7)
Număr absolut mediu de limfocite (NAL) (celule/ $\mu$ l) medie (AS)	501 (204,8)	563 (199,1)

Abrevieri: AS = abatere standard; Ig = imunoglobulină.

Notă: Procentajele sunt calculate pe baza numărului de pacienți din fiecare caracteristică, ca numitor.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost îmbunătățirea valorii NAN, măsurată prin timpul mediu (ore) peste pragul NAN ( $TAT_{NAN}$ ) de 500 celule/ $\mu$ l, care a fost evaluat pe o perioadă de 24 de ore de 4 ori pe parcursul studiului (la fiecare 3 luni timp de 12 luni). Pe parcursul unei perioade de 52 de săptămâni  $TAT_{NAN}$  a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic la pacienții tratați cu mavorixafor comparativ cu placebo. Vezi Tabelul 6 și Figura 1.

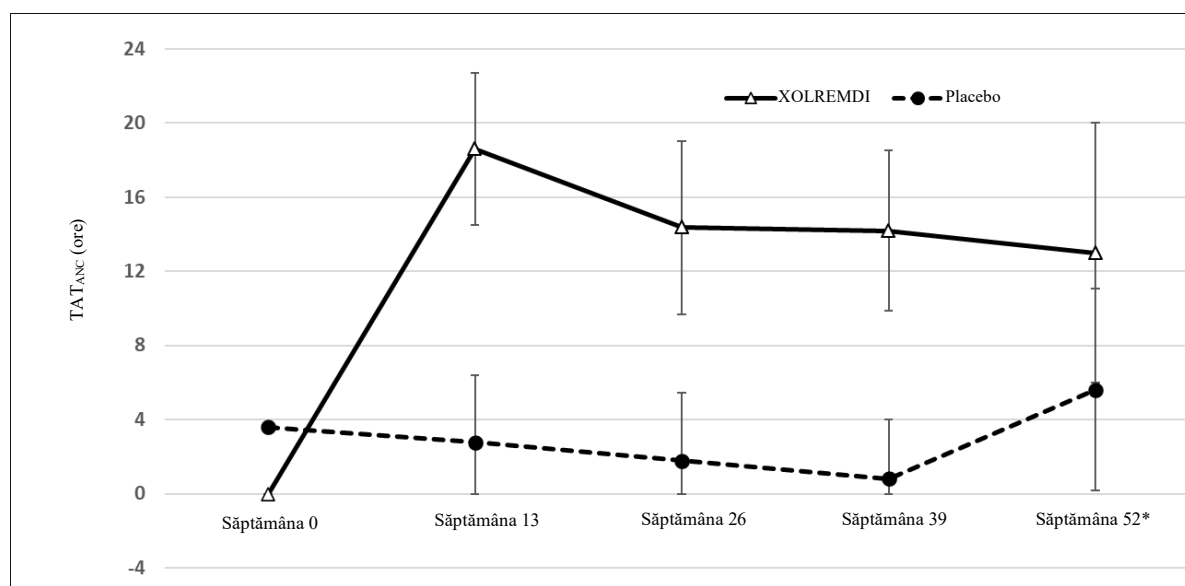
**Tabelul 6: Timpul mediu (ore) peste pragul NAN ( $TAT_{NAN}$ ) în studiu 1**

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
<b><math>TAT_{NAN}</math> (ore)</b>			
Intrarea în studiu	Medie (AS)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Rezultatele generale ale MMRM	LS medie (ES)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	LS medie Î 95%	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)
	Diferența față de placebo:		
	Diferența medie LS (ES)	12,30 (2,5)	-
	Diferența medie LS Î 95%	(7,2, 17,4)	-
	Valoarea p <sup>1</sup>	<0,0001	-

Abrevieri: NAN = număr absolut de neutrofile; Î = interval de încredere; LS = cele mai mici pătrate; MMRM = model mixt cu măsurători repetate; AS = abatere standard; ES = eroare standard; TAT = timp peste pragul de 500 celule/ $\mu$ l.

(1) Rezultatele se bazează pe o analiză MMRM cu timpul peste prag ca variabilă dependentă; tratamentul, vizita (săptămânile 13, 26, 39 și 52), tratamentul  $\times$  vizita, utilizarea Ig (straturile de randomizare) și timpul inițial peste prag ca și covariate; și pacientul ca efect aleatoriu repetat.

**Figura 1: TAT<sub>NAN</sub> în timp (ore) (LS Media ± ÎÎ 95%) în funcție de grupul de tratament (studiu 1)**



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

Abrevieri: NAN = număr absolut de neutrofile; ÎÎ = interval de încredere; LS = cele mai mici pătrate; TAT = timp total (ore) peste prag (500 celule/ $\mu$ l) în 24 ore.

\* În săptămâna 52, la 3 din 17 pacienți repartizați inițial la administrarea de placebo s-a administrat mavorixafor înainte de măsurarea TAT, deoarece au intrat în perioada deschisă a studiului; un pacient din grupul de tratament cu mavorixafor nu a mai utilizat mavorixafor. Toate datele au fost incluse în analiza ITT.

Principalul criteriu secundar de evaluare a eficacității a fost îmbunătățirea valorii NAL măsurată prin timpul mediu (ore) peste pragul NAL (TAT<sub>NAL</sub>) de 1 000 celule/ $\mu$ l pe o perioadă de 24 de ore. Pe parcursul unei perioade de 52 de săptămâni TAT<sub>NAL</sub> a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic la pacienții tratați cu mavorixafor, comparativ cu placebo. Vezi Tabelul 7.

**Tabelul 7: Timpul mediu (ore) peste pragul NAL (TAT<sub>NAL</sub>) în studiul 1**

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
<b>TAT<sub>NAL</sub> (ore)</b>				
Intrarea în studiu	Medie (AS)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)	
Rezultatele generale ale MMRM	LS medie (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)	
	LS medie ÎÎ 95%	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)	
	Diferența față de placebo:			
	Diferența medie LS (SE)	11,3 (1,80)	-	
	Diferența medie LS ÎÎ 95%	(7,5, 15,0)	-	
	Valoarea P <sup>1</sup>	< 0,0001	-	

Abrevieri: NAL = număr absolut de limfocite; ÎÎ = interval de încredere; LS = cele mai mici pătrate; MMRM = model mixt cu măsurători repetate; AS = abatere standard; ES = eroare standard; TAT = timp peste prag de 1 000 celule/ $\mu$ l.

<sup>(1)</sup> Rezultatele se bazează pe o analiză MMRM cu timpul peste prag ca variabilă dependentă; tratamentul, vizita (săptămânile 13, 26, 39 și 52), tratamentul  $\times$  vizita, utilizarea Ig (straturile de randomizare) și timpul inițial peste prag ca și covariate; și pacientul ca efect aleatoriu repetat.

Eficacitatea mavorixafor a fost evaluată suplimentar pe baza scorului total al infecției și al scorului total de modificare a verucilor. Pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni, scorul total al infecției ponderat pe severitate a fost numeric mai mic la pacienții tratați cu mavorixafor [media LS (SE) 7,41 (2,805)], comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo [media LS (SE) 12,27 (2,443)] cu o diferență medie de -4,85 [ÎÎ 95% (-12,57, 2,86)]. În mod similar, rata anualizată a infecției a fost numeric mai mică la pacienții tratați cu mavorixafor [media LS (SE) 1,7 (0,5)],

comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo [media LS (SE) 4,2 (0,7)] cu un raport de rată de 0,417 [Î 95% (0,220, 0,789)]. Nu a existat nicio diferență în scorurile totale de modificare a verucilor între brațele de tratament cu mavorixafor și placebo pe parcursul celor 52 de săptămâni.

#### *Studiu de fază 2 (de susținere)*

Într-o fază deschisă 2 (studiul 2) la 8 pacienți adulți cu sindrom WHIM, a fost evaluată farmacodinamica mavorixaforului în intervalul de doze de 50-400 mg cu administrare pe cale orală o dată pe zi. La dozele de 300 până la 400 mg s-au obținut creșteri susținute ale NAN  $\geq 600$  celule/ $\mu$ l și NAL  $\geq 1\ 000$  celule/ $\mu$ l.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xolremdi la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul sindromului WHIM (veruci, hipogamaglobulinemie, infecții și mielocatexis) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

#### Alte informații

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Parametrii farmacocinetici ai mavorixafor sunt prezentați ca medie geometrică (CV%) la adulții cu sindrom WHIM, dacă nu se specifică altfel.  $C_{max}$  la starea de echilibru a mavorixafor este de 3 304 (58,6%) ng/ml, iar ASC de la 0 la 24 ore ( $ASC_{0-24\ ore}$ ) este de 13 970 (58,4%) ng $\times$ oră/ml după administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi.

#### Absorbție

Timpul median (interval) până la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) pentru mavorixafor este de 2,8 ore (1,9 până la 4 ore) la cea mai mare doză recomandată aprobată.

#### *Efectul alimentelor*

Masă cu conținut crescut de grăsimi:  $C_{max}$  pentru mavorixafor a scăzut cu 66%, iar ASC a scăzut cu 55% după administrarea unei doze unice de Xolremdi 400 mg împreună cu o masă cu conținut crescut de grăsimi (1 000 calorii, 50% grăsimi) la subiecți sănătoși.

Masă cu conținut redus de grăsimi:  $C_{max}$  pentru mavorixafor a scăzut cu 55%, iar ASC a scăzut cu 51% după administrarea unei doze unice de Xolremdi 400 mg împreună cu o masă cu conținut redus de grăsimi (500 calorii, 25% grăsimi) la subiecți sănătoși. În plus, în urma administrării unei doze unice de Xolremdi 400 mg împreună cu o masă cu conținut redus de grăsimi la subiecți sănătoși, după repaus alimentar pe timpul nopții, s-a observat o valoare a  $C_{max}$  mavorixafor cu 14% mai mare și o valoare a ASC cu 18% mai mic, comparativ cu repaus alimentar suplimentar de 4 ore după utilizarea dozei de Xolremdi (vezi pct. 4.2).

#### Distribuție

Volumul de distribuție al mavorixafor este de 120 l/kg. Mavorixafor este >93% legat de proteinele plasmatică umane *in vitro*.

## Metabolizare

CYP3A4 și, într-o mai mică măsură, CYP2D6 sunt principalele responsabile de metabolizarea mavorixaforului.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal al mavorixafor a fost de 82 ore, cu un clearance aparent de 62 l/oră după administrarea unei singure doze de Xolremdi 400 mg la subiecți sănătoși. Mavorixafor prezintă un clearance aparent non-liniar, cel puțin parțial; totuși, acesta nu este semnificativ din punct de vedere clinic la doza recomandată aprobată.

După administrarea orală a unei doze unice de mavorixafor radiomarcate, 74,2% din doza administrată a fost recuperată, din care 61,0% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în fecale și 13,2% (3% neschimbată) a fost recuperată în urină, pe parcursul perioadei de colectare de 240 de ore, la subiecți sănătoși.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Mavorixafor demonstrează o farmacocinetică non-liniară, cu creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  într-un interval de doze de la 50 mg (de 0,125 ori doza recomandată) la 400 mg. În cazul utilizării celei mai mari doze recomandate aprobate, starea de echilibru a mavorixafor este atinsă după aproximativ 9 până la 12 zile, la subiecții sănătoși.

## Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În studiul 2, valorile medii ale NAN pentru dozele de la 50 la 200 mg au rămas în general sub pragul de beneficiu clinic de 500 celule/ $\mu$ l în timpul intervalului de administrare de 24 de ore. Pentru dozele de 300 mg și 400 mg, valorile medii ale NAN au crescut peste prag la aproximativ 1 oră după doză și au rămas peste sau la prag pe durata întregului interval de utilizare a dozei. A fost necesară o doză de mavorixafor de 300/400 mg o dată pe zi pentru a obține  $ASC_{NAN} \geq 600/\mu$ l și  $ASC_{NAL} \geq 1\ 000/\mu$ l.

## Studii privind interacțiunea medicamentelor

Pentru informații referitoare la interacțiunile medicamentoase cu alte medicamente, vezi secțiunea 4.5.

Alte medicamente: nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica cafeinei (substrat CYP1A2), losartanului (substrat CYP2C9), omeprazolului (substrat CYP2C19), furosemidului (substrat OAT1 și OAT3) și contraceptivelor orale după utilizarea concomitentă cu mavorixafor.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență hepatică*

Mavorixafor este metabolizat la nivelul ficatului. Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice moderate până la severe asupra farmacocineticii mavorixaforului (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Clearance-ul renal este o cale de excreție minoră pentru mavorixafor.

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica mavorixafor în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate (Clcr 30 până la mai puțin de 90 ml/min). Farmacocinetica mavorixaforului nu a fost studiată la subiecții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2).

### *Vârșnici*

În studiile clinice cu Xolremdi la pacienții cu sindrom WHIM, 2 (5%) pacienți aveau vârsta de 65 ani și peste, și niciun pacient nu avea vârsta de 75 ani și peste. Studiile clinice nu au inclus un număr

suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri.

#### *Rasă/Etnie*

Nu se cunoaște efectul rasei/etniei asupra expunerii sistemice la mavorixafor.

#### *Sex*

Nu se cunoaște efectul sexului asupra expunerii sistemice la mavorixafor.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere comparabile cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: toxicitate testiculară, hepatotoxicitate, degenerare și atrofie retiniană.

#### Genotoxicitate

Mavorixafor nu a fost genotoxic într-un test *in vitro* de mutație inversă bacteriană (testul Ames), într-un test *in vitro* de aberație cromozomială pe culturi de limfocite umane sau într-un test *in vivo* de micronucleu pe măduvă osoasă de șobolan.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale cu mavorixafor pentru a evalua efectele asupra reproducerii și dezvoltării embriofetale. Semnalizarea CXCR4/SDF-1 joacă un rol important în dezvoltarea embriofetală și placentară a mamiferelor. La șoareci, CXCR4-/- knockout este letal pentru embrion și cauzează multiple toxicități de dezvoltare, mai ales în sistemele hematopoietic, cardiovascular și nervos. Nivelurile CXCR4/SDF-1 au, de asemenea, un rol cheie în stimularea proliferării și diferențierii trofoblastelor necesare pentru creșterea și funcționarea adecvată a placentei la om. Pe baza mecanismului său de acțiune, Xolremdi poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat unei femei gravide.

Efectul mavorixafor asupra fertilității masculine sau feminine nu a fost studiat în studii desemnate specific pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere .

Într-un studiu cu durata de 39 de săptămâni cu inițierea tratamentului la câini tineri prepuberi, s-au observat modificări testiculare de degenerare/atrofie a tubilor seminiferi, inclusiv epuizarea celulelor stem spermatogonale, la niveluri de expunere echivalente cu expunerea umană la DMRO (doza maximă recomandată la om); nu s-au observat modificări similare într-un studiu cu durata de 13 săptămâni la câini masculi maturi sexual și într-un studiu cu durata de 26 de săptămâni la câini tineri care acoperă perioada pubertății. Mecanismul prin care mavorixafor poate exercita acest efect nu este cunoscut, dar nu poate fi exclusă o legătură cu acțiunea farmacologică a mavorixaforului. Nu există date privind recuperarea în ceea ce privește acest efect.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Siliciu coloidal anhidru (E551)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat (E3431(ii))  
Celuloză microcristalină (E460(i))  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearil fumarat de sodiu

## Capsulă

Indigotină (E132)  
Gelatină (E441)  
Dioxid de titan (E171)

## Cerneală de imprimare

Soluție de amoniac concentrată (E527)  
Oxid negru de fier (E172)  
Alcool izopropilic  
Alcool n-butilic,  
Propilenglicol (E1520)  
Glazură Shellac în etanol (E904)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După prima deschidere a flaconului: 45 de zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon albă rotund din polietilenă de înaltă densitate, cu capac de 38 mm cu sistem de protecție pentru accesul copiilor, prevăzut cu etichetă. Fiecare flacon conține un desicant poziționat între tamponul de vâscoză și capac.

Ambalaje cu 60, 90 sau 120 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Xolremdi în fiecare stat membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să convină asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mediilor de comunicare, modalităților de distribuție și a oricăror alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Competentă Națională.

Programul educațional este menit să reducă riscul potențial de toxicitate embriofetală asociat cu Xolremdi.

DAPP se asigură că, în fiecare stat membru în care Xolremdi este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății pentru care se estimează că vor prescrie Xolremdi au acces la/primesc următorul pachet educațional:

- Materiale educaționale pentru medici

DAPP se asigură că, în fiecare stat membru în care Xolremdi este comercializat, toți pacienții/persoanele care au grijă de pacienți pentru care se estimează că se va prescrie Xolremdi au acces la/primesc următorul pachet educațional:

- Card pentru pacient

#### **Material educațional pentru medici:**

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- **Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății**
  - Xolremdi poate avea potențialul de a provoca leziuni embriofetale atunci când este administrat unei femei gravide.
  - Xolremdi este contraindicat femeilor gravide.
  - Statutul de graviditate a pacientelor cu potențial fertil care se angajează în activități cu potențial reproductiv trebuie verificat înainte de a începe administrarea Xolremdi.
  - Pacientele cu potențial fertil trebuie să evite să rămână gravide prin utilizarea unei metode eficiente de contracepție (de exemplu, contracepție de tip dublă barieră) în timpul tratamentului cu Xolremdi și timp de trei săptămâni după doza finală.
  - Pacienții bărbați cu parteneră femeie cu potențial fertil trebuie să folosească prezervative în timpul actului sexual în timp ce iau Xolremdi și cel puțin trei săptămâni după oprirea tratamentului.
  - Tratamentul cu Xolremdi trebuie întrerupt dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau a rămas gravidă.
  - În ambalajul medicamentului este inclus un card de avertizare a pacientului, iar medicul trebuie să informeze fiecare pacientă cu potențial fertil, înainte de inițierea tratamentului, cu privire la scopul și importanța cardului.
  - Trebuie luate măsuri adecvate dacă se detectează o sarcină, iar pacientul ar trebui să primească consiliere adecvată cu privire la acțiunile posibile din partea unui specialist.

#### **Pachet cu informații pentru pacient:**

- Prospect
- Cardul pacientului
- **Cardul pacientului:**
  - Atenționare pentru a nu utiliza Xolremdi dacă sunteți gravidă. Xolremdi reprezintă un potențial risc pentru copilul tău nenăscut.
  - Instrucțiuni pentru utilizarea metodelor de contracepție foarte eficiente (de exemplu, contracepția de tip barieră dublă) pentru femeile cu potențial fertil în timpul tratamentului cu Xolremdi și timp de trei săptămâni după ultima doză.
  - Instrucțiuni pentru pacienții bărbați de a folosi contracepția eficientă atunci când au relații sexuale cu o parteneră cu potențial fertil în timpul tratamentului cu Xolremdi și timp de trei săptămâni după ultima doză.
  - Instrucțiuni de a contacta imediat specialistul din domeniul sănătății relevant dacă se suspectează o sarcină.
  - Instrucțiuni de a citi prospectul pentru informații și îndrumări suplimentare.

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Studiu de siguranță post-autorizare neintervențional (PASS): <i>Pentru a investiga siguranța și eficacitatea pe termen lung a mavorixaforului în tratamentul sindromului WHIM (veruci, hipogamaglobulinemie, infecții și mielocatexis) în vederea creșterii numărului de neutrofile și limfocite mature circulante la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu neintervențional bazat pe un registru al pacienților, care să colecteze atât parametrii de siguranță, cât și cei de eficacitate.</i>	Anual (în cadrul reevaluării anuale)
Pentru a asigura o monitorizare adecvată a siguranței și eficacității mavorixaforului la pacienții de 12 ani și peste pentru tratamentul sindromului WHIM (veruci, hipogamaglobulinemie, infecții și mielocatexis) în vederea creșterii numărului de neutrofile și limfocite mature circulante, DAPP furnizează anual actualizări privind orice informații noi referitoare la siguranța și eficacitatea mavorixaforului.	Anual (în cadrul reevaluării anuale)

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolremdi 100 mg capsule  
mavorixafor

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 100 mg de mavorixafor.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

60 de capsule  
90 de capsule  
120 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Utilizare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Odată deschis, a se utiliza în decurs de 45 zile.  
Data deschiderii:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2017/001 60 de capsule  
EU/1/26/2017/002 90 de capsule  
EU/1/26/2017/003 120 de capsule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xolremdi

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xolremdi 100 mg capsule  
mavorixafor

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 100 mg de mavorixafor.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

60 de capsule  
90 de capsule  
120 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Utilizare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După deschidere, a se utiliza în decurs de 45 de zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/26/2017/001 60 de capsule  
EU/1/26/2017/002 90 de capsule  
EU/1/26/2017/003 120 de capsule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CARDUL PACIENTULUI

Cardul pacientului pentru Xolremdi (mavorixafor)

### SARCINĂ ȘI CONTRACEPȚIE

Acest card conține informații importante despre Xolremdi.

- Nu luați Xolremdi dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece ar putea afecta copilul nenăscut.
- Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să folosiți o metodă de contracepție foarte eficientă (de exemplu, de tip dublă barieră) în timp ce luați Xolremdi și timp de trei săptămâni după ultima doză.
- Dacă sunteți un pacient de sex masculin și partenera dumneavoastră poate rămâne gravidă, trebuie să folosiți prezervativ în timpul administrării Xolremdi și timp de trei săptămâni după ultima doză.
- Dacă dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră credeți că ar putea exista o sarcină, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Vă rugăm să citiți cu atenție și prospectul, deoarece conține informații importante.

Dacă aveți întrebări despre Xolremdi, discutați cu medicul dumneavoastră.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Xolremdi 100 mg capsule mavorixafor

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct.4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- În ambalaj veți găsi un card al pacientului pe care trebuie să îl citiți cu atenție.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Xolremdi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xolremdi
3. Cum să luați Xolremdi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xolremdi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Xolremdi și pentru ce se utilizează**

Xolremdi conține substanța activă mavorixafor. Mavorixafor aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de alte imunostimulante.

Xolremdi este utilizat pentru tratarea sindromului WHIM (negi, hipogammaglobulinemie, infecții și mielocatexis) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.

Hipogammaglobulinemia este o afecțiune în care nivelul de anticorpi este scăzut. Mielocatexis este o afecțiune în care organismul nu reușește să elibereze celule sanguine mature din măduva osoasă.

Sindromul WHIM este o afecțiune ereditară cauzată de mutații (modificări) care afectează sistemul imunitar în genele unei persoane, făcând mai dificilă lupta organismului împotriva infecțiilor.

Xolremdi este utilizat la pacienții cu sindrom WHIM cauzat de o modificare a genei *CXCR4*.

Substanța activă din Xolremdi, mavorixafor, acționează prin creșterea mișcării celulelor imunitare din măduva osoasă către sânge. Numărul crescut de celule imunitare din sânge scade riscul de infecție la pacienții cu sindrom WHIM.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xolremdi**

##### **Nu luați Xolremdi**

- dacă sunteți alergic la mavorixafor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă.

- dacă luați medicamente care sunt descompuse în organism de o enzimă hepatică (proteină) cunoscută sub numele de CYP2D6, cum ar fi medicamente pentru:
  - o ameliorarea tusei (cum sunt codeină, dextrometorfan);
  - o tratarea durerii (cum sunt codeină, tramadol).

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Xolremdi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă

- sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- aveți factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc (activitate electrică anormală a inimii care afectează ritmul bătăilor acesteia), cum ar fi:
  - o hipopotasemie (niveluri scăzute de potasiu în sânge),
  - o insuficiență cardiacă congestivă (când inima nu pompează sângele la fel de bine cum ar trebui)
  - o sindromul de interval QT prelungit (un ritm cardiac care determină bătăi rapide și haotice ale inimii) sau luați medicamente care pot provoca prelungirea intervalului QTc sau care cresc concentrațiile de Xolremdi în sânge (vezi „Xolremdi împreună cu alte medicamente”).

Acest lucru poate crește riscul de reacții adverse grave care afectează activitatea electrică a inimii, cum ar fi torsada vârfulilor (activitate electrică anormală la nivelul inimii, cu tulburări ale ritmului bătăilor inimii care pun viața în pericol), aritmii grave (bătăi anormale sau neregulate ale inimii) și deces subit. În acest caz, medicul dumneavoastră va corecta orice factor de risc modificabil care ar putea duce la prelungirea intervalului QTc și va verifica activitatea electrică a inimii dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Xolremdi și poate decide să vă administreze o doză mai mică sau să vă recomande să nu luați Xolremdi.

### Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani. Acesta nu a fost studiat la această grupă de pacienți.

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani, deoarece nu se știe dacă este sigur. Nu administrați acest medicament copiilor sub vârsta de 2 ani, deoarece poate provoca tulburări de dezvoltare.

### Xolremdi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente și suplimente **nu trebuie luate împreună cu Xolremdi**, deoarece pot reduce eficacitatea Xolremdi prin scăderea concentrației de Xolremdi din sânge. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Xolremdi dacă luați oricare dintre următoarele medicamente pentru:

- tratarea anxietății și depresiei (**sunătoare**);
- tratarea cancerului (cum ar fi **apalutamină, enzalutamidă, mitotan**);
- tratarea convulsiilor și a altor afecțiuni (cum ar fi **carbamazepină, fenitoină, fenobarbital**);
- tratarea infecțiilor (**rifampicină**, numai dacă se utilizează timp de  $\geq 5$  zile).

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse la Xolremdi, prin creșterea concentrației de Xolremdi din sânge:

- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice (cum ar fi **fluconazol, itraconazol, ketoconazol**);
- antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (cum ar fi **claritromicină, eritromicină**);
- medicamente utilizate pentru tratarea depresiei (cum ar fi **nefazodonă**);
- medicamente utilizate pentru tratarea afecțiunilor cardiace (cum ar fi **amiodaronă, digoxină, verapamil**).

Xolremdi poate crește riscul de reacții adverse la următoarele medicamente, prin creșterea concentrațiilor acestor medicamente în sânge:

- medicamente utilizate pentru ameliorarea alergiilor (cum ar fi **fexofenadină**);
- medicamente utilizate pentru tratarea afecțiunilor sângelui (cum ar fi **dabigatran etexilat, edoxaban**);
- medicamente pentru tratarea infecțiilor virale (cum ar fi **telaprevir**);
- medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV și a SIDA (cum ar fi **atazanavir**);
- medicamente pentru tratarea cancerului (cum ar fi **ribociclib, ceritinib, everolimus**);
- medicamente pentru tratarea anxietății sau a tulburărilor de somn (cum ar fi **midazolam, alprazolam**);
- antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (cum ar fi **telitromicina**);
- medicamente pentru tratarea anxietății sau tulburărilor de somn (cum ar fi **midazolam, alprazolam**);
- un medicament utilizat pentru tratarea unei afecțiuni cardiace (**digoxină**).

Xolremdi poate reduce eficacitatea următoarelor medicamente, prin scăderea concentrației de medicament din sânge:

- **metformin**, un medicament utilizat pentru tratarea diabetului.

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse grave, care afectează activitatea electrică a inimii atunci când sunt luate împreună cu Xolremdi:

- medicamente utilizate pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii (cum ar fi **amiodaronă, disopiramidă, procainamidă**).
- alte medicamente care afectează activitatea electrică a inimii (cum ar fi **clorochină, halofantrină, claritromicină, ciprofloxacină, levofloxacină, azitromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacină, bepridil, pimizidă și ondansetron administrat intravenos**).

Dacă luați oricare dintre medicamentele prezentate mai sus, informați-vă medicul sau farmacistul înainte de a lua Zolremdi.

### **Xolremdi împreună cu alimente și băuturi**

Trebuie să evitați să mâncați sau să beți produse cu grepfrut, deoarece grepfrutul poate crește riscul de reacții adverse la Xolremdi.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### Sarcina

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă, deoarece este de așteptat să fie dăunător pentru un copil nenăscut. Trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului.

Există puține sau nu există date privind utilizarea sa în timpul sarcinii. Pe baza modului în care funcționează, acest medicament ar putea dăuna fătului dumneavoastră.

#### Contracepția feminină și masculină

În ambalajul de Xolremdi veți găsi un card al pacientului pe care trebuie să îl citiți cu atenție.

În cazul în care sunteți femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive extrem de eficiente (de exemplu, contracepție de tip barieră dublă, cum ar fi prezervativ și diafragmă) în timpul tratamentului cu Xolremdi și timp de trei săptămâni după ultima doză. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui cu privire la metodele contraceptive potrivite. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți bărbat, trebuie să utilizați un prezervativ atunci când aveți relații sexuale cu o parteneră de sex feminin care poate rămâne gravidă, în timp ce luați Xolremdi și timp de trei săptămâni după ultima doză. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă.

### Alăptarea

Xolremdi nu a fost studiat la femeile care alăptează. Nu se știe dacă Xolremdi trece în laptele matern. Un risc pentru copilul alăptat nu poate fi exclus.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta riscurile potențiale ale tratamentului cu Xolremdi în timp ce alăptați.

### Fertilitatea

Nu există date la om cu privire la efectul Xolremdi asupra fertilității masculine sau feminine. Pe baza studiilor la animale, Xolremdi poate reduce fertilitatea la bărbați. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xolremdi poate avea un efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă aveți amețeli sau senzație de leșin, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până nu vă simțiți mai bine.

### **Xolremdi conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Xolremdi**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Xolremdi este:

- Pentru pacienții cu greutatea **peste 50 kg**: 400 mg (patru capsule de 100 mg) pe cale orală o dată pe zi, cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun, pe stomacul gol sau după lipsa aportului alimentar peste noapte.
- Pentru pacienții cu greutatea **sub 50 kg**: 300 mg (trei capsule de 100 mg) pe cale orală o dată pe zi, cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun, pe stomacul gol sau după lipsa aportului alimentar peste noapte.

Medicul dumneavoastră vă poate spune să luați o doză mai mică dacă luați alte medicamente care pot provoca reacții adverse grave atunci când sunt luate împreună cu Xolremdi.

Capsulele Xolremdi trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise, sparte sau mestecate.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Xolremdi este destinat utilizării la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani, deoarece nu se știe dacă este sigur.

Nu administrați acest medicament copiilor sub vârsta de 2 ani, deoarece poate provoca tulburări de dezvoltare.

### **Dacă luați mai mult Xolremdi decât trebuie**

Dacă ați luat accidental mai mult Xolremdi decât trebuie, încetați să luați acest medicament și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Xolremdi**

Dacă uitați să luați acest medicament dimineața, săriți peste doza pentru acea zi și luați următoarea doză în dimineața următoare, conform programului. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Xolremdi**

Medicul dumneavoastră trebuie să stabilească cât timp trebuie să luați Xolremdi și când poate fi oprit tratamentul. Nu întrerupeți administrarea medicamentului până când medicul nu vă recomandă să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Senzație de rău (greață)
- Durere de burtă (abdominală)
- Indigestie (dispepsie)
- Diaree
- Vărsături
- Durere de cap
- Erupecie pe piele, inclusiv o erupție pe piele cu pete mici, plate, de altă culoare decât culoarea normală a pielii (erupție cutanată maculară), erupție pe piele însoțită de mâncărime (erupție cutanată pruriginosă) și o erupție pe piele cu umflături mici, în relief (erupție cutanată papulară)

### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeață
- Leșin (sincopă)
- Sângerare nazală (epistaxis)
- Piele uscată
- Pete roșii, solzoase pe piele, însoțite de mâncărime și disconfort (dermatită psoriazică)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Xolremdi**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După prima deschidere a flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 45 de zile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Xolremdi**

- Substanța activă este mavorixafor. Fiecare capsulă conține 100 mg de mavorixafor.
- Celelalte componente sunt:  
Conținutul capsulei: siliciu coloidal anhidru (E551), croscarmeloză sodică (E468), hidrogenofosfat de calciu dihidrat (E3431 (ii)), celuloză microcristalină (E460 (i)), lauril sulfat de sodiu și stearil fumarat de sodiu. Vezi secțiunea „Xolremdi conține sodiu”.  
Învelișul capsulei: indigotină (E132), gelatină (E441) și dioxid de titan (E171).  
Cerneală de imprimare: soluție concentrată de amoniac (E527), oxid negru de fer (E172), alcool izopropilic, alcool n-butilic, propilenglicol (E1520) și glazură shellac în etanol (E904).

### **Cum arată Xolremdi și conținutul ambalajului**

Xolremdi 100 mg se prezintă sub formă de capsulă albă opacă, cu capac albastru deschis. Corpul alb al capsulei este imprimat cu „100 mg” cu cerneală neagră, iar capacul albastru deschis al capsulei este imprimat cu „MX4” cu cerneală neagră.

Xolremdi este ambalat într-un flacon rotund, alb, din polietilenă de înaltă densitate, cu capac cu filet de protecție împotriva accesului copiilor, cu desicant integrat și etichetă. Flaconul conține 60, 90 sau 120 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Catalent Germania Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Germania

### **Acest prospect a fost revizuit în**

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN  
CONDIȚII EXCEPȚIONALE PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ  
PENTRU MEDICAMENTE**

## **Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:**

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.