

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xolremdi 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 100 mg mavorixaforu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 1 (dĺžka približne 19,4 mm) s bielym telom a svetlomodrým viečkom. Na bielom tele kapsuly je čiernou farbou vytlačené „100 mg“ a na svetlomodrom viečku kapsuly je čiernou farbou vytlačené „MX4“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xolremdi je indikovaný pacientom vo veku 12 rokov a starším na liečbu WHIM syndrómu (bradavice, hypogamaglobulinémia, infekcie a myelokatexia) na zvýšenie počtu cirkulujúcich zreých neutrofilov a lymfocytov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu smú začať iba špecializovaní lekári so skúsenosťami v diagnostike alebo liečbe imunodeficiencií.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je:

- Telesná hmotnosť vyššia ako 50 kg: 400 mg (štyri 100 mg kapsuly) perorálne jedenkrát denne nalačno po nočnom hladovaní a najmenej 30 minút pred jedlom.
- Telesná hmotnosť rovnajúca sa 50 kg alebo nižšia: 300 mg (tri 100 mg kapsuly) perorálne jedenkrát denne nalačno po nočnom hladovaní a najmenej 30 minút pred jedlom.

Vynechanie dávky

Ak sa dávka vynechá, ďalšia dávka sa má užiť podľa plánu. Pacient nemá užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradil vynechanú dávku.

Úpravy dávky

Súbežné užívanie lieku Xolremdi so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4

Pri súbežnom užívaní so silným inhibítormi CYP3A4 sa má denná dávka znížiť na 200 mg.

Pri súbežnom užívaní so stredne silným inhibítorom CYP3A4 sa majú nežiaduce reakcie lieku Xolremdi, ktoré môžu byť spojené so zvýšením expozície mavorixaforu, monitorovať častejšie (pozri časť 4.5) a denná dávka lieku Xolremdi sa má znižovať postupne po 100 mg podľa klinickej potreby, ale dávka nesmie klesnúť pod 200 mg.

Súbežné užívanie lieku Xolremdi s inhibítormi P-gp

Pri súbežnom užívaní s inhibítorom P-gp sa majú nežiaduce reakcie lieku Xolremdi, ktoré môžu byť spojené so zvýšením expozície mavorixaforu, monitorovať častejšie (pozri časť 4.5) a denná dávka lieku Xolremdi sa má znižovať postupne po 100 mg podľa klinickej potreby, ale dávka nesmie klesnúť pod 200 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Riziko predĺženia QTc intervalu

U pacientov s rizikovými faktormi pre predĺženie QTc intervalu a/alebo pri súbežnom užívaní s liekom so známym potenciálom predĺžiť QTc interval je potrebné posúdenie a monitorovanie QTc intervalu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné znížiť dávku, denná dávka sa má znižovať postupne po 100 mg, ale dávka nesmie klesnúť pod 200 mg. Môže byť potrebné ukončiť podávanie lieku Xolremdi (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

O pacientoch vo veku 65 rokov a starších sú k dispozícii obmedzené údaje.

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xolremdi neboli u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 až menej ako 30 ml/min) alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu menej ako 15 ml/min) stanovené. Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu sa neodporúča podávať liek Xolremdi. U pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 30 ml/min sa neodporúča žiadna úprava dávky, a to ani u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xolremdi neboli u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 7) stanovené. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sa použitie lieku Xolremdi neodporúča. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xolremdi u detí vo veku 2 až 11 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Xolremdi sa nemá používať u detí vo veku < 2 roky, pretože expozícia mavorixaforu môže spôsobiť vývojové chyby (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Xolremdi je určený na perorálne použitie.

Kapsula sa má užiť nalačno po nočnom hladovaní a najmenej 30 minút pred jedlom (pozri časť 5.2).

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a nemajú sa otvárať, lámať ani žuvať, aby sa zabezpečila účinnosť a stabilita lieku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Užívanie s liekmi, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP2D6 (napr. dextrometorfán, kodeín, tramadol) (pozri časť 4.5).

Počas gravidity (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reprodukčná toxicita

Vzhľadom na mechanizmus účinku môže mavorixafor pri podávaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu (pozri časti 4.3, 4.6 a 5.3).

Pred začatím liečby liekom Xolremdi sa má overiť, či pacientka vo fertilnom veku, ktorá vedie aktívny život s možnosťou otehotnieť, nie je tehotná. Pacientky vo fertilnom veku sa musia počas liečby liekom Xolremdi a tri týždne po poslednej dávke vyhnúť otehotneniu používaním účinnej metódy antikoncepcie (napr. dvojbarierovej antikoncepcie) (pozri časti 4.6 a 5.3).

Pacienti mužského pohlavia, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú počas užívania lieku Xolremdi a najmenej tri týždne po ukončení liečby používať počas pohlavného styku kondóm.

Ak došlo k expozícii mavorixaforu počas gravidity, pacientka musí čo najskôr kontaktovať svojho lekára a liečbu mavorixaforom ukončiť.

S cieľom pomôcť zdravotníckym pracovníkom (ZP) a pacientom minimalizovať potenciálne riziko embryo-fetálnej toxicity bude pre ZP, ktorí majú skúsenosti s liečbou WHIM syndrómu, distribuovaná príručka pre ZP a v balení lieku bude k dispozícii karta pacienta.

Predĺženie QTc intervalu

Mavorixafor spôsobuje predĺženie QTc intervalu závislé od koncentrácie (pozri časť 5.1). Súbežné užívanie lieku Xolremdi s inými liekmi, ktoré predlžujú QTc interval, môže viesť k väčšiemu predĺženiu QTc intervalu a nežiaducim reakciám spojeným s predĺžením QTc intervalu vrátane *torsade de pointes*, iných závažných arytmií a náhlejši smrti.

U pacientov s rizikovými faktormi pre predĺženie QTc intervalu (napr. kongestívne zlyhanie srdca, syndróm dlhého QT intervalu, hypokaliémia) alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré zvyšujú expozíciu mavorixaforu a/alebo liečivá so známym potenciálom predlžovať QTc interval, sa majú upraviť akékoľvek modifikovateľné rizikové faktory pre predĺženie QTc intervalu, a QTc interval sa má posúdiť na začiatku liečby a monitorovať počas liečby podľa klinickej indikácie. Môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2) alebo ukončenie podávania lieku Xolremdi.

Pacienti bez potvrdených variantov génu CXCR4

Účinnosť a bezpečnosť lieku Xolremdi nebola u pacientov s WHIM syndrómom, ktorí nie sú nosičmi patogénnych variantov CXCR4, stanovená.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie o liekových interakciách lieku Xolremdi s potenciálnymi súbežne podávanými liekmi sú zhrnuté v tabuľke 1, tabuľke 2 a tabuľke 3.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Tabuľka 1: Účinnosť lieku Xolremdi na iné lieky (uvedené sú len niektoré príklady)

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s liekom Xolremdi
Substráty CYP2D6		
napr. dextrometorfán, kodeín, tramadol	<i>Dextrometorfán</i> ^b ↑ C _{max} 6,5-násobne (5,1 až 8,3) ↑ AUC 9-násobne (6,5 až 12,3)	Mavorixafor je inhibítorom CYP2D6. Súbežné užívanie lieku Xolremdi s liekmi, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP2D6, je kontraindikované (pozri časť 4.3). Po ukončení liečby mavorixaforom môže inhibičný účinok na CYP2D6 pretrvávajúť. Pred začatím liečby liekmi, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP2D6, je potrebné zvážiť obdobie približne 30 dní na vyplavenie liečiva (čo zodpovedá 9 polčasom).
Substráty CYP3A4		
napr. midazolam, alprazolam, everolimus, telitromycín, telaprevir, ceritinib, ribociklib, atazanavir	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} 1,1-násobne (1,0 až 1,3) ↑ AUC 1,7-násobne (1,4 až 2,1)	Mavorixafor je inhibítorom CYP3A4. Pri súbežnom použití so substrátmi CYP3A4, kde aj minimálne zmeny koncentrácie substrátu môžu viesť k závažným nežiaducim reakciám, sa majú častejšie monitorovať nežiaduce reakcie súvisiace so substrátom CYP3A4.
Substráty P-gp		
digoxín	<i>Digoxín</i> ^c ↑ C _{max} 1,5-násobne (1,3 až 1,8) ↑ AUC 1,6-násobne (1,4 až 1,9)	Ak sa Xolremdi používa súbežne s digoxínom, pred začatím súbežného užívania lieku Xolremdi sa majú zmerať sérové koncentrácie digoxínu a s monitorovaním sérových koncentrácií digoxínu sa má pokračovať podľa odporúčaní uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku pre digoxín.
<u>Iné substráty P-gp</u> napr. dabigatran-etexilát, edoxabán, fexofenadín	Interakcia nebola predmetom štúdie.	Pri súbežnom použití lieku Xolremdi s inými substrátmi P-gp, kde aj minimálne zmeny koncentrácie substrátu môžu viesť k závažným nežiaducim reakciám, sa majú častejšie monitorovať nežiaduce reakcie súvisiace so substrátom P-gp.

Substráty OCT2/MATE1		
metformín	<i>Metformín</i> ^d ↓ C _{max} o 35 % (17 až 49 %) ↓ AUC o 35 % (20 až 47 %)	Monitorujte kontrolu glykémie a podľa potreby upravte dávku metformínu. Mavorixafor môže znížiť priemerné hodnoty C _{max} a AUC metformínu, čo môže znížiť účinnosť metformínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy.

^a Všetky interakčné štúdie boli vykonané na zdravých účastníkoch.

^b Súbežné užívanie s liekom Xolremdi 400 mg.

^c Súbežné užívanie jednorazovej perorálnej dávky transportného kokteilu obsahujúceho 0,25 mg digoxínu s liekom Xolremdi dávkaným do dosiahnutia rovnovážneho stavu (400 mg/deň).

^c Súbežné užívanie jednorazovej perorálnej dávky transportného kokteilu obsahujúceho 10 mg metformínu s liekom Xolremdi dávkaným do dosiahnutia rovnovážneho stavu (400 mg/deň).

Tabuľka 2: Účinok iných liekov na liek Xolremdi (uvedené sú len niektoré príklady)

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s liekom Xolremdi
Induktory CYP3A4		
napr. apalutamid, karbamazepín, enzalutamid, mitotan, fenytoín, rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný	Interakcia nebola predmetom štúdie. <i>Očakávané:</i> ↓ C _{max} mavorixaforu ↓ AUC mavorixaforu	Mavorixafor je substrátom CYP3A4. Očakáva sa, že súbežné užívanie so silným induktorom CYP3A4 zníži koncentráciu mavorixaforu, čo môže znížiť terapeutický účinok lieku Xolremdi. Súbežné užívanie sa neodporúča.
Silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A4		
napr. itraconazol, amiodarón, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klaritromycín, erytromycín, nefazodón	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ expozícia mavorixaforu približne 2-násobne <i>Očakávané:</i> ↓ C _{max} mavorixaforu ↓ AUC mavorixaforu	Mavorixafor je substrátom CYP3A4. Očakáva sa, že súbežné užívanie so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 zvýši expozíciu mavorixaforu a môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií. Pri užívaní so silným inhibítorom CYP3A4 sa má denná dávka znížiť na 200 mg (pozri časť 4.2). Pri užívaní so stredne silným inhibítorom CYP3A4 sa majú nežiaduce reakcie monitorovať častejšie a denná dávka sa má znižovať postupne po 100 mg podľa klinickej potreby, ale dávka nesmie klesnúť pod 200 mg (pozri časť 4.2).
Inhibítory P-gp		
itraconazol (200 mg), verapamil	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ expozícia mavorixaforu približne 2-násobne <i>Očakávané:</i> ↓ C _{max} mavorixaforu ↓ AUC mavorixaforu	Mavorixafor je substrátom P-gp. Pri súbežnom užívaní lieku Xolremdi s inhibítormi P-gp sa majú nežiaduce reakcie lieku Xolremdi, ktoré môžu byť spojené so zvýšením expozície mavorixaforu, monitorovať častejšie a denná dávka lieku Xolremdi sa má znižovať postupne po 100 mg podľa klinickej potreby, ale dávka nesmie klesnúť pod 200 mg (pozri časť 4.2).

^a Všetky interakčné štúdie boli vykonané na zdravých účastníkoch.

^b Súbežné užívanie lieku Xolremdi 200 mg s 200 mg itraconazolu.

Tabuľka 3: Interakcia antiarytmik a iných liekov, ktoré môžu predĺžiť QT interval

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s liekom Xolremdi
<p>Antiarytmiká (okrem iného aj amiodarón, dizopyramid, prokaínamid, chinidín a sotalol)</p> <p>Iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (okrem iného aj chlorochín, halofantrín, klaritromycín, ciprofloxacín, levofloxacín, azitromycín, haloperidol, metadón, moxifloxacín, bepridil, pimozid a intravenózne ondansetron)</p>	<p>Interakcia nebola predmetom štúdie.</p> <p>Očakáva sa predĺženie QTc intervalu.</p>	<p>Xolremdi spôsobuje predĺženie QTc intervalu závislé od koncentrácie. Súbežné užívanie lieku Xolremdi s inými liekmi, ktoré sú spojené s predĺžením QTc intervalu, môže viesť k predĺženiu QTc intervalu (pozri časti 4.4 a 5.1).</p> <p>Pri súbežnom užívaní s liekmi so známym potenciálom predĺžiť QTc interval je potrebné posúdenie a monitorovanie QTc intervalu (pozri časti 4.2 a 4.4). Ak je potrebné znížiť dávku, denná dávka sa má znižovať postupne po 100 mg, ale dávka nesmie klesnúť pod 200 mg. Môže byť potrebné ukončiť podávanie lieku Xolremdi (pozri časti 4.2 a 4.4).</p>

Jedlo

Pacientov treba upozorniť, aby sa vyhýbali jedeniu a pitiu produktov s obsahom grapefruitu, pretože grapefruit je silný inhibítor CYP3A4 a môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií na liek Xolremdi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím liečby liekom Xolremdi sa má overiť, či pacientka vo fertilnom veku, ktorá vedie aktívny život s možnosťou otehotnieť, nie je tehotná. Pacientky vo fertilnom veku sa musia počas liečby liekom Xolremdi a tri týždne po poslednej dávke vyhnúť otehotneniu používaním účinnej metódy antikoncepcie (napr. dvojbarierovej antikoncepcie) (pozri časť 4.4).

Pacienti mužského pohlavia, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú počas užívania lieku Xolremdi a najmenej tri týždne po ukončení liečby používať počas pohlavného styku kondóm.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití mavorixaforu u gravidných žien.

Vzhľadom na mechanizmus účinku môže mavorixafor pri podávaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3).

Xolremdi je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ak došlo k expozícii mavorixaforu počas gravidity, pacientka musí čo najskôr kontaktovať svojho lekára a liečbu mavorixaforom ukončiť.

Dojčenie

Mavorixafor nebol predmetom štúdie u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa mavorixafor/metabolity vylučujú do ľudského mlieka a mlieka u zvierat.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie počas liečby a počas troch týždňov po užití poslednej dávky alebo ukončiť liečbu liekom Xolremdi, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby liekom Xolremdi pre ženu.

Fertilita

Účinok mavorixaforu na ľudskú fertilitu nie je známy. Účinok mavorixaforu na mužskú alebo ženskú fertilitu nebol predmetom štúdie v určených reprodukčných toxikologických štúdiách. V štúdiách chronickej toxicity po opakovanom podávaní boli v jednej štúdii, v ktorej sa liečba začala na mladých psoch pred obdobím ich dospievania, pozorované zmeny na semenníkoch. Relevantnosť týchto zistení pre pacientov mužského pohlavia nie je známa (pozri časť 5.3).

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xolremdi môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba upozorniť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytnú nežiaduce reakcie nervového systému.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Údaje o bezpečnosti uvedené nižšie odzrkadľujú expozíciu u 38 pacientov s WHIM syndrómom liečených mavorixaforom s trvaním liečby od menej ako 6 mesiacov (7 pacientov) do 4 rokov (7 pacientov) s mediánom trvania expozície 2 roky. Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa boli gastrointestinálne účinky [nevoľnosť (21,1 %), hnačka (18,4 %), vracanie (13,2 %), dyspepsia (10,5 %), bolesť brucha (10,5 %)], vyrážka (13,2 %) a bolesť hlavy (10,5 %).

Po začatí užívania lieku Xolremdi sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne účinky. Tieto reakcie zvyčajne ustúpia v priebehu prvých 3 mesiacov, aj keď sa v užívaní lieku Xolremdi pokračuje.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach s mavorixaforom sú uvedené nižšie v tabuľke 4. Ide o dve klinické skúšania, v rámci ktorých bolo mavorixaforom liečených 38 pacientov s WHIM syndrómom.

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 4 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa databázy MedDRA. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
	Synkopa	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevôľnosť	Veľmi časté
	Hnačka	Veľmi časté
	Dyspepsia	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka*	Veľmi časté
	Suchá koža	Časté
	Psoriaticformná dermatitída	Časté

*nasledujúce zoskupenie obsahuje nasledujúce preferované termíny MedDRA:

Vyrážka: makulárna vyrážka, pruritická vyrážka, papulózna vyrážka

Pediatrická populácia

V hlavnej štúdii X4P-001-103 fázy 3 bolo zo 14 pacientov liečených mavorixaforom 7 pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov. Žiadny pacient vo fáze 2 štúdie X4P-001-MKKA nebol mladší ako 18 rokov.

Profil bezpečnosti u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov bol podobný ako v celkovej populácii vrátane dospelých a dospievajúcich pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum ani terapeutický zásah na zvýšenie eliminácie mavorixaforu. V prípade predávkovania sa odporúča ukončiť liečbu a začať symptomatickú podpornú liečbu podľa klinických indikácií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, iné imunostimulanciá, ATC kód: L03AX24

Mechanizmus účinku

Mavorixafor je antagonist CXC chemokínového receptora 4 (CXCR4), ktorý blokuje väzbu ligandu CXCR4, stromálneho faktora-1 α (SDF-1 α)/ CXC chemokínového ligandu 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 zohráva úlohu v transporte a navádzaní leukocytov do kompartmentu kostnej drene a z neho. Mutácie so ziskom funkcie v géne receptora CXCR4, ktoré sa vyskytujú u pacientov s WHIM syndrómom, vedú k zvýšenej vnímavosti na CXCL12 a retencii leukocytov v kostnej dreni. Mavorixafor inhibuje odpoveď na CXCL12 vo variantoch CXCR4 divokého typu aj v mutovaných variantoch spojených s WHIM syndrómom. Liečba mavorixaforom vedie k zvýšenej mobilizácii neutrofilov, lymfocytov a monocytov z kostnej drene do periférneho obehu.

Farmakodynamické účinky

Absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) a absolútny počet lymfocytov (*absolute lymphocyte count*, ALC) dosiahli vrchol 4 hodiny po podaní dávky lieku Xolremdi a ich východisková hodnota sa opäť dosiahla do 24 hodín po podaní dávky. Pri dávkach mavorixaforu od 50 mg (0,125-násobok maximálnej odporúčanej dávky) do 400 mg jedenkrát denne bola vyššia expozícia

mavorixaforu v rovnovážnom stave spojená s dlhším priemerným časom (v hodinách) nad prahom ANC (TAT_{ANC}) 500 buniek/ μ l a dlhším priemerným časom (v hodinách) nad prahom ALC (TAT_{ALC}) 1 000 buniek/ μ l počas 24-hodinového obdobia.

Elektrofyziológia srdca

V štúdií QT bolo maximálne priemerné predĺženie QTc intervalu 15,6 ms (horná hranica 90 % intervalu spoľahlivosti = 19,8 ms) po podaní lieku Xolremdi 800 mg (2-násobok maximálnej odporúčanej dávky) zdravým dobrovoľníkom. Pozri časť 4.4.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Xolremdi bol hodnotený v dvoch klinických štúdiách. Štúdia X4P-001-103 (ďalej len „štúdia 1“) bola hlavná randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia fázy 3 u dospelých a dospelievajúcich (vo veku 12 rokov a starších) pacientov s WHIM syndrómom. Štúdia X4P-001-MKKA (ďalej len „štúdia 2“) bola podporná otvorená štúdia fázy 2 u dospelých pacientov s WHIM syndrómom.

Štúdia fázy 3 (hlavná)

Účinnosť lieku Xolremdi u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov s WHIM syndrómom bola hodnotená v rámci 52-týždňového, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného obdobia štúdie 1. Všetci zaradení pacienti mali genotypovo potvrdený variant CXCR4 zodpovedajúci WHIM syndrómu a potvrdenú hodnotu ANC \leq 400 buniek/ μ l. Mavorixafor 400 mg sa podával perorálne jedenkrát denne dospelým a dospelievajúcim s telesnou hmotnosťou > 50 kg a 200 mg jedenkrát denne dospelievajúcim s telesnou hmotnosťou \leq 50 kg. Pacientom bolo povolené pokračovať (ale nie začať) s imunoglobulínovou liečbou s rovnakou dávkou. Použitie iných antagonistov CXCR4 alebo faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) nebolo povolené.

Tridsaťjeden pacientov bolo randomizovaných v pomere 1 : 1 na liečbu buď placebom (n = 17), alebo mavorixaforom (n = 14) jedenkrát denne počas 52 týždňov. Základné demografické údaje pacientov a charakteristiky ochorenia sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Základné demografické a východiskové charakteristiky u pacientov s WHIM syndrómom (štúdia 1)

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Demografické údaje		
Priemerný vek (roky) (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Veková skupina, n (%)	–	–
12 až < 18 rokov	7 (50,0)	8 (47,1)
\geq 18 rokov	7 (50,0)	9 (52,9)
Pohlavie, n (%)	–	–
Muži	5 (35,7)	8 (47,1)
Ženy	9 (64,3)	9 (52,9)
Rasa, n (%)	–	–
Biela	13 (93)	16 (94)
Ázijská	0	1 (6)
Iná	1 (7)	0

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Charakteristiky ochorenia		
Použitie Ig vo východiskovom stave, n (%)	–	–
Áno	6 (42,9)	8 (47,1)
Východiskový priemerný absolútny počet neutrofilov (ANC) (bunky/ μ l) (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Východiskový priemerný absolútny počet lymfocytov (ANC) (bunky/ μ l) (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Skratky: SD (*standard deviation*) = štandardná odchýlka; Ig = imunoglobulín.

Poznámka: Percentá sú vypočítané na základe počtu pacientov v rámci každej charakteristiky ako menovateľa.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo zlepšenie ANC merané priemerným časom (hodiny) nad prahovou hodnotou ANC (TAT_{ANC}) 500 buniek/ μ l, ktoré sa hodnotilo počas 24 hodín 4-krát počas celej štúdie (každé 3 mesiace počas 12 mesiacov). Počas 52-týždňového obdobia bola hodnota TAT_{ANC} štatisticky významne vyššia u pacientov liečených mavorixaforom v porovnaní s placebom. Pozri tabuľku 6 a obrázok 1.

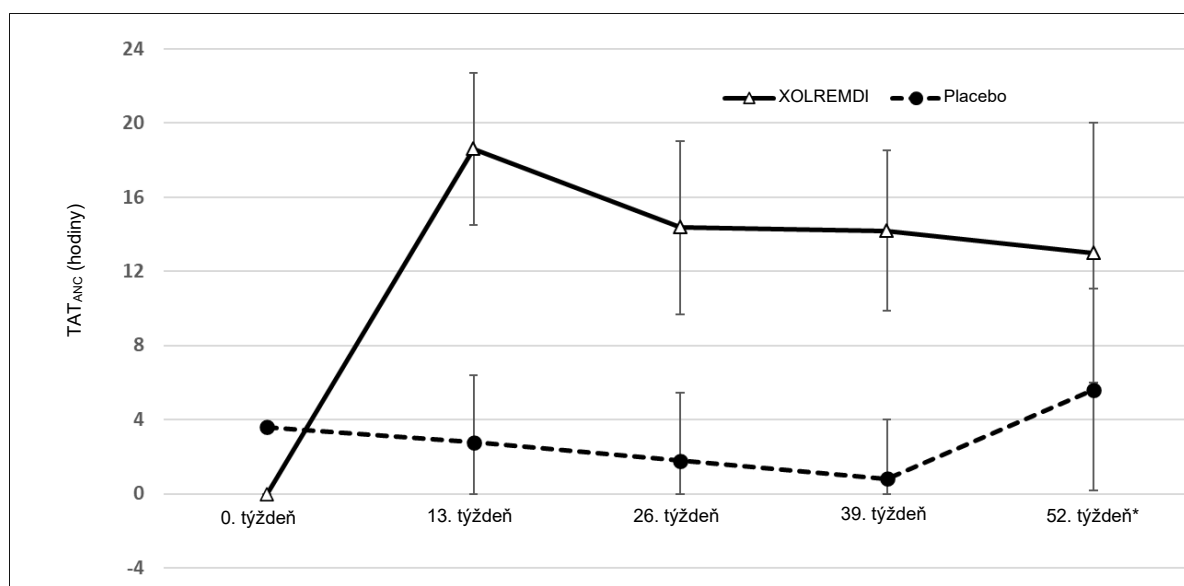
Tabuľka 6: Priemerný čas (hodiny) nad prahovou hodnotou ANC (TAT_{ANC}) v štúdiu 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (hodiny)			
Východisková hodnota	Priemer (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)
Celkové výsledky MMRM	Priemer LS (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	Priemer LS 95 % IS	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Rozdiel oproti placebu:		
	Priemerný rozdiel LS (SE)	12,30 (2,5)	–
	Priemerný rozdiel LS 95 % IS	(7,2; 17,4)	–
	Hodnota p^1	< 0,0001	–

Skratky: ANC = absolútny počet neutrofilov; IS = interval spoľahlivosti; LS (*least squares*) = metóda najmenších štvorcov; MMRM (*mixed-model repeated measures*) = opakované merania zmiešaného modelu; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; TAT (*time above threshold*) = čas nad prahovou hodnotou 500 buniek/ μ l.

[1] Výsledky sú založené na analýze MMRM, kde čas nad prahovou hodnotou bol závislá premenná; liečba, návšteva (13., 26., 39. a 52. týždeň), liečba \times návšteva, použitie Ig (randomizačné vrstvy) a východiskový čas nad prahovou hodnotou boli kovariáty; a pacient bol opakovaný náhodný efekt.

Obrázok 1: TAT_{ANC} v závislosti od času (hodiny) (priemer LS ± 95 % IS) podľa liečebnej skupiny (štúdia 1)



Xolremdi n:

13

13

11

9

10

Placebo n:

16

16

17

17

17

Skratky: ANC = absolútny počet neutrofilov; IS = interval spoľahlivosti; LS = metóda najmenších štvorcov; TAT = celkový čas (hodiny) nad prahovou hodnotou (500 buniek/ μ l) za 24 hodín.

*V 52. týždni dostali 3 zo 17 pacientov užívajúcich placebo mavorixafor pred meraním TAT pri vstupe do otvoreného obdobia štúdie. Jeden pacient užívajúci mavorixafor neužil mavorixafor. Všetky údaje boli zahrnuté do analýzy ITT.

Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo zlepšenie ALC merané priemerným časom (hodiny) nad prahovou hodnotou ALC (TAT_{ALC}) 1 000 buniek/ μ l počas 24 hodín. Počas 52-týždňového obdobia bola hodnota TAT_{ALC} štatisticky významne vyššia u pacientov liečených mavorixaforom v porovnaní s placebom. Pozri tabuľku 7.

Tabuľka 7: Priemerný čas (hodiny) nad prahovou hodnotou ALC (TAT_{ALC}) v štúdiu 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (hodiny)			
Východisková hodnota	Priemer (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Celkové výsledky MMRM	Priemer LS (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	Priemer LS 95 % IS	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)
	Rozdiel oproti placebu:		
	Priemerný rozdiel LS (SE)	11,3 (1,80)	–
	Priemerný rozdiel LS 95 % IS	(7,5; 15,0)	–
	Hodnota p ¹	< 0,0001	–

Skratky: ALC = absolútny počet lymfocytov; IS = interval spoľahlivosti; LS = metóda najmenších štvorcov; MMRM = opakované merania zmiešaného modelu; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; TAT = čas nad prahovou hodnotou 1 000 buniek/ μ l.

^[1] Výsledky sú založené na analýze MMRM, kde čas nad prahovou hodnotou bol závislá premenná; liečba, návšteva (13., 26., 39. a 52. týždeň), liečba × návšteva, použitie Ig (randomizačné vrstvy) a východiskový čas nad prahovou hodnotou boli kovariáty; a pacient bol opakovaný náhodný efekt.

Účinnosť mavorixaforu bola ďalej hodnotená z hľadiska celkového skóre infekcie a celkového skóre zmeny bradavíc. Počas 52-týždňového obdobia liečby bolo celkové skóre infekcie vážené závažnosťou číselne nižšie u pacientov liečených mavorixaforom [priemer LS (SE) 7,41 (2,805)] v porovnaní s pacientmi liečenými placebom [priemer LS (SE) 12,27 (2,443)] s priemerným rozdielom -4,85 [95 % IS (-12,57; 2,86)]. Podobne bola ročná miera infekcie číselne nižšia u pacientov liečených mavorixaforom [priemer LS (SE) 1,7 (0,5)] v porovnaní s pacientmi liečenými

placebom [priemer LS (SE) 4,2 (0,7)] s pomerom miery 0,417 [95 % IS (0,220; 0,789)]. Nezistil sa žiadny rozdiel v celkovom skóre zmeny bradavíc medzi skupinami liečenými mavorixaforom a placebom počas 52-týždňového obdobia.

Štúdia fázy 2 (podporná)

V otvorenej fáze 2 (štúdia 2) u 8 dospelých pacientov s WHIM syndrómom sa hodnotila farmakodynamika mavorixaforu v rozmedzí dávky 50 až 400 mg podávanej perorálne jedenkrát denne. Dávkami 300 až 400 mg sa dosiahlo trvalé zvýšenie ANC \geq 600 buniek/ μ l a ALC \geq 1 000 buniek/ μ l.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xolremdi v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu WHIM syndrómu (bradavice, hypogamaglobulinémia, infekcie a myelokatexia) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Ďalšie informácie

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre mavorixaforu sú uvedené ako geometrický priemer (CV %) u dospelých s WHIM syndrómom, pokiaľ nie je uvedené inak. V rovnovážnom stave mavorixaforu je hodnota C_{max} 3 304 (58,6 %) ng/ml a hodnota AUC od 0 do 24 hodín (AUC_{0-24h}) je 13 970 (58,4 %) ng \times h/ml po podaní 400 mg jedenkrát denne.

Absorpcia

Medián (rozsah) času do dosiahnutia C_{max} (t_{max}) pre mavorixafor je 2,8 hodiny (1,9 až 4 hodiny) pri najvyššej schválenej odporúčanej dávke.

Vplyv jedla

Jedlo s vysokým obsahom tuku: Po podaní jednorazovej dávky lieku Xolremdi 400 mg s jedlom s vysokým obsahom tuku (1 000 kalórií, 50 % tuku) zdravým osobám sa hodnota C_{max} mavorixaforu znížila o 66 % a hodnota AUC sa znížila o 55 %.

Jedlo s nízkym obsahom tuku: Po podaní jednorazovej dávky lieku Xolremdi 400 mg s jedlom s nízkym obsahom tuku (500 kalórií, 25 % tuku) zdravým osobám sa hodnota C_{max} mavorixaforu znížila o 55 % a hodnota AUC sa znížila o 51 %. Okrem toho sa po podaní jednorazovej dávky lieku Xolremdi 400 mg s jedlom s nízkym obsahom tuku zdravým osobám po nočnom hladovaní pozorovala o 14 % vyššia hodnota C_{max} a o 18 % nižšia hodnota AUC mavorixaforu v porovnaní s hladovaním počas ďalších 4 hodín po podaní dávky lieku Xolremdi (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Distribučný objem mavorixaforu je 120 l/kg. Mavorixafor sa na > 93 % viaže na ľudské plazmové proteíny *in vitro*.

Biotransformácia

Za metabolizmus mavorixaforu sú primárne zodpovedné CYP3A4 a v menšej miere CYP2D6.

Eliminácia

Terminálny polčas mavorixaforu bol 82 hodín so zdanlivým klírensom 62 l/h po podaní jednorazovej dávky lieku Xolremdi 400 mg zdravým osobám. Mavorixafor vykazuje aspoň čiastočný nelineárny zdanlivý klírens, avšak pri schválenej odporúčanej dávke to nie je klinicky významné.

Po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne značeného mavorixaforu sa u zdravých osôb počas 240-hodinového obdobia sledovania vylúčilo 74,2 % podanej dávky, z čoho 61,0 % podanej rádioaktivity sa vylúčilo stolicou a 13,2 % (3 % v nezmenenej forme) sa vylúčilo močom.

Linearita/nelinearita

Mavorixafor vykazuje nelineárnu farmakokinetiku s väčším ako dávke úmerným zvýšením hodnôt C_{max} a AUC_{0-24h} v rámci rozsahu dávok od 50 mg (0,125-násobok odporúčanej dávky) do 400 mg. Rovnovážny stav mavorixaforu sa u zdravých osôb dosiahne približne po 9 až 12 dňoch pri najvyššej schválenej odporúčanej dávke.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V štúdií 2 zostali priemerné hladiny ANC pre dávky 50 až 200 mg vo všeobecnosti pod prahom klinického prínosu 500 buniek/ μ l počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu. Pri dávkach 300 mg a 400 mg sa priemerné hladiny ANC zvýšili nad prahovú hodnotu približne o 1 hodinu po podaní dávky a zostali nad prahovou hodnotou alebo na jej úrovni počas celého dávkovacieho intervalu. Na dosiahnutie $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l a $AUC_{ALC} \geq 1\,000/\mu$ l bola potrebná dávka mavorixaforu 300/400 mg raz denne.

Štúdie liekových interakcií

Informácie týkajúce sa liekových interakcií nájdete v časti 4.5.

Iné lieky: Po súbežnom užívaní s mavorixaforom sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike kofeínu (substrát CYP1A2), losartanu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), furosemidu (substrát OAT1 a OAT3) ani perorálnej antikoncepcie.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Mavorixafor sa metabolizuje v pečeni. Vplyv stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku mavorixaforu sa neskúmal (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens je menej významnou cestou vylučovania mavorixaforu.

Pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie obličiek (Cl_{Cr} 30 až menej ako 90 ml/min) sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike mavorixaforu. Farmakokinetika mavorixaforu nebola predmetom štúdie u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ani v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

V klinických štúdiách s liekom Xolremdi u pacientov s WHIM syndrómom boli 2 (5 %) pacienti vo veku 65 rokov a starší a žiadny pacient nebol vo veku 75 rokov ani starší. Klinické štúdie nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby bolo možné určiť, či reagujú odlišne od mladších pacientov.

Rasa/etnická príslušnosť

Vplyv rasy/etnickej príslušnosti na systémovú expozíciu mavorixaforu nie je známy.

Pohlavie

Vplyv pohlavia na systémovú expozíciu mavorixaforu nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách porovnateľných s klinickými a s možným významom pre klinické použitie, boli nasledujúce: testikulárna toxicita, hepatotoxicita, degenerácia a atrofia sietnice.

Genotoxicita

Mavorixafor nebol genotoxický v *in vitro* bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test), v *in vitro* teste chromozómových aberácií v kultúre ľudských lymfocytov ani v *in vivo* teste mikronukleov kostnej drene potkanov.

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie na zvieratách na vyhodnotenie účinkov mavorixaforu na reprodukciu a embryo-fetálny vývoj sa neuskutočnili. Signalizácia CXCR4/SDF-1 zohráva dôležitú úlohu v embryo-fetálnom a placentárnom vývoji cicavcov. U myši je CXCR4/- knockout letálny pre embryo a spôsobuje viacero vývojových toxicít, najmä v hematopoetickom, kardiovaskulárnom a nervovom systéme. Hladiny CXCR4/SDF-1 zohrávajú tiež kľúčovú úlohu pri stimulácii proliferácie a diferenciácie trofoblastov, ktoré sú nevyhnutné pre správny rast a funkciu placenty u ľudí. Vzhľadom na mechanizmus účinku môže Xolremdi pri podávaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu.

Účinok mavorixaforu na mužskú alebo ženskú fertilitu nebol predmetom štúdie v určených reprodukčných toxikologických štúdiách.

V 39-týždňovej štúdií so začiatkom liečby u mladých psov pred obdobím ich dospievania sa pozorovali testikulárne zmeny vo forme degenerácie/atrofie semenotvorných tubulov vrátane deplécie spermatogonálnych kmeňových buniek pri hladinách expozície ekvivalentných expozícii u ľudí pri MRHD. Podobné zmeny sa nepozorovali v 13-týždňovej štúdií na psoch u pohlavne dospelých samcov ani v 26-týždňovej štúdií na mladých psoch vrátane obdobia puberty. Mechanizmus, ktorým mavorixafor môže vyvolať tento účinok, nie je známy, ale súvislosť s farmakologickým účinkom mavorixaforu nemožno vylúčiť.

Neexistujú žiadne údaje o zotavení z tohto účinku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E3431(ii))
mikrokryštalická celulóza (E460(i))
laurylsíran sodný
stearyl-fumarát sodný

Obal kapsuly

indigotín (E132)
želatína (E441)
oxid titaničitý (E171)

Tlačiarenská farba

koncentrovaný roztok amoniaku (E527)
čierny oxid železitý (E172)
izopropylalkohol
n-butylalkohol
propylénglykol (E1520)
esterifikovaný šelak (E904)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení fľaštičky: 45 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Okrúhla biela fľaštička z polyetylénu s vysokou hustotou s 38 mm detským bezpečnostným uzáverom so závitom so štítkom. Každá fľaštička obsahuje jedno vysúšadlo umiestnené medzi rayonovou cievkou a uzáverom.

Veľkosti balenia: 60, 90 alebo 120 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Xolremdi na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí s daným príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu, formáte a spôsoboch distribúcie edukačných materiálov vrátane komunikačného média, spôsobov šírenia a ostatných aspektov programu.

Edukačný program je určený na zníženie potenciálneho rizika embryo-fetálnej toxicity spojenej s liekom Xolremdi.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek Xolremdi uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva predpisovanie lieku Xolremdi, mali prístup k nasledujúcemu balíku/bol im poskytnutý tento balík edukačných materiálov:

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek Xolremdi uvádza na trh, bol všetkým pacientom/opatrovateľom, u ktorých sa očakáva používanie lieku Xolremdi, poskytnutý tento balík edukačných materiálov:

- Karta pacienta

Edukačné materiály pre lekárov:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov**
 - Xolremdi môže spôsobiť embryo-fetálne poškodenie, ak sa podáva gravidnej žene.
 - Xolremdi je kontraindikovaný u gravidných žien.
 - Pred začatím liečby liekom Xolremdi sa má overiť, či pacientka, ktorá je vo fertilnom veku a vedie aktívny život s možnosťou otehotnenia, nie je gravidná.
 - Pacientky vo fertilnom veku sa musia počas liečby liekom Xolremdi a tri týždne po poslednej dávke vyhnúť otehotneniu používaním účinnej metódy antikoncepcie (napr. dvojbariérovej antikoncepcie).
 - Pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia počas liečby liekom Xolremdi a tri týždne po vysadení liečby používať počas pohlavného styku kondóm.
 - Liečba liekom Xolremdi sa má ukončiť, ak pacientka plánuje otehotnieť alebo otehotnela.
 - Karta pacienta je súčasťou balenia lieku a zdravotnícky pracovník má pred začatím liečby informovať každú pacientku vo fertilnom veku a každého pacienta s partnerkou vo fertilnom veku o účele a dôležitosti tejto karty.
 - V prípade zistenia gravidity je potrebné prijať primerané opatrenia a pacientku musí o možných krokoch poučiť špecialista.

Informačný balík pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa
- Karta pacienta
- **Karta pacienta:**
 - Upozornenie neužívať liek Xolremdi počas gravidity. Liek Xolremdi predstavuje potenciálne riziko pre vaše nenarodené dieťa.
 - Pokyn na používanie vysokoúčinných metód antikoncepcie (napr. dvojbariérovej antikoncepcie) u žien vo fertilnom veku počas liečby liekom Xolremdi a počas troch týždňov po poslednej dávke.
 - Pokyn pre pacientov mužského pohlavia, aby počas liečby liekom Xolremdi a počas troch týždňov po užití poslednej dávky používali pri pohlavnom styku s partnerkou vo fertilnom veku účinnú antikoncepciu.
 - Pokyn, aby bol v prípade podozrenia na graviditu okamžite kontaktovaný ošetrojúci lekár.
 - Pokyn, aby si pacienti prečítali písomnú informáciu pre používateľa obsahujúcu ďalšie informácie a usmernenia.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom preskúmať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť mavorixaforu pri liečbe WHIM syndrómu (bradavice, hypogamaglobulinémia, infekcie a myelokatexia) na zvýšenie počtu cirkulujúcich zreých neutrofilov a lymfocytov u pacientov vo veku 12 rokov a starších držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky neintervenčnej štúdie založenej na registri pacientov zahŕňajúcu údaje o bezpečnosti a účinnosti.</p>	<p>Ročne (v rámci ročného prehodnotenia)</p>
<p>Aby sa zabezpečilo primerané monitorovanie bezpečnosti a účinnosti mavorixaforu pri liečbe WHIM syndrómu (bradavice, hypogamaglobulinémia, infekcie a myelokatexia) u pacientov vo veku 12 rokov a starších s cieľom zvýšiť počet cirkulujúcich zreých neutrofilov a lymfocytov, držiteľ rozhodnutia o registrácii bude každoročne poskytovať aktualizácie všetkých nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti mavorixaforu.</p>	<p>Ročne (v rámci ročného prehodnotenia)</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xolremdi 100 mg tvrdé kapsuly
mavorixafor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 100 mg mavorixaforu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení spotrebujte do 45 dní.
Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2017/001 60 tvrdých kapsúl
EU/1/26/2017/002 90 tvrdých kapsúl
EU/1/26/2017/003 120 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Xolremdi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FEAŠTIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Xolremdi 100 mg tvrdé kapsuly
mavorixafor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 100 mg mavorixaforu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení spotrebujte do 45 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2017/001 60 tvrdých kapsúl
EU/1/26/2017/002 90 tvrdých kapsúl
EU/1/26/2017/003 120 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA KARTE PACIENTA

Karta pacienta pre liek Xolremdi (mavorixafor)

TEHOTENSTVO A ANTIKONCEPCIA

Táto karta obsahuje dôležité informácie o lieku Xolremdi.

- Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, neužívajte liek Xolremdi, pretože by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak ste v plodnom veku, musíte používať vysokoúčinnú antikoncepciu (napr. dvojbariérovú), keď užívate liek Xolremdi a tri týždne po užití poslednej dávky.
- Ak ste muž a vaša partnerka je v plodnom veku, musíte počas liečby liekom Xolremdi a tri týždne po užití poslednej dávky používať počas pohlavného styku kondóm.
- Ak si vy alebo vaša partnerka myslíte, že mohlo dôjsť k otehotneniu, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Pozorne si tiež prečítajte písomnú informáciu pre používateľa, pretože obsahuje dôležité informácie. Ak máte akékoľvek otázky o lieku Xolremdi, porozprávajte sa so svojím lekárom.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xolremdi 100 mg tvrdé kapsuly mavorixafor

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Vnútri balenia nájdete kartu pacienta, ktorú si musíte pozorne prečítať.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xolremdi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xolremdi
3. Ako užívať Xolremdi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xolremdi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xolremdi a na čo sa používa

Xolremdi obsahuje liečivo mavorixafor. Mavorixafor patrí do skupiny liekov známych ako iné imunostimulanciá.

Xolremdi sa používa na liečbu WHIM syndrómu (bradavice, hypogamaglobulinémia, infekcie a myelokatexia) u pacientov vo veku 12 rokov a starších.

Hypogamaglobulinémia je stav, pri ktorom je hladina protilátok nízka. Myelokatexia je stav, pri ktorom telo nedokáže uvoľniť zrelé krvinky z kostnej drene.

WHIM syndróm je dedičné ochorenie spôsobené mutáciami (zmenami) v génoch človeka, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, čo sťažuje boj tela s infekciami. Xolremdi sa používa u pacientov s WHIM syndrómom spôsobeným zmenou v géne *CXCR4*.

Liečivo lieku Xolremdi, mavorixafor, účinkuje tak, že zvyšuje pohyb imunitných buniek z kostnej drene do krvi. Zvýšený počet imunitných buniek v krvi znižuje riziko infekcie u pacientov s WHIM syndrómom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xolremdi

Neužívajte Xolremdi

- ak ste alergický na mavorixafor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná,

- ak užívate akékoľvek lieky, ktoré sa v tele rozkladajú pečeňovým enzýmom (bielkovinou) známym ako CYP2D6, ako napríklad lieky na:
 - o zmiernenie kašľa (ako je kodeín, dextrometorfán),
 - o liečbu bolesti (ako je kodeín, tramadol).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Xolremdi, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak

- ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť,
- máte rizikové faktory pre predĺženie QTc intervalu (abnormálna elektrická činnosť srdca, ktorá ovplyvňuje jeho rytmus), ako napríklad:
 - o hypokaliémia (nízka hladina draslíka v krvi),
 - o kongestívne zlyhanie srdca (keď srdce nepumpuje krv tak dobre, ako by malo),
 - o syndróm dlhého QT intervalu (srdcový rytmus, ktorý spôsobuje rýchly, chaotický srdcový tep), alebo užívate lieky, ktoré môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu alebo ktoré zvyšujú hladiny lieku Xolremdi v krvi (pozri časť „Iné lieky a Xolremdi“).

Toto môže zvýšiť riziko závažných vedľajších účinkov ovplyvňujúcich elektrickú aktivitu srdca, ako sú *torsade de pointes* (abnormálna elektrická aktivita srdca s život ohrozujúcou poruchou rytmu), závažné arytmie (abnormálny alebo nepravidelný srdcový tep) a náhla smrť. V tomto prípade váš lekár upraví akýkoľvek upraviteľný rizikový faktor predĺženia QTc intervalu, skontroluje elektrickú aktivitu vášho srdca pred liečbou liekom Xolremdi a počas nej a môže sa rozhodnúť, že vám podá nižšiu dávku, alebo vám odporučí, aby ste liek Xolremdi neužívali.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 12 rokov. U týchto pacientov nebol liek skúmaný.

Nepodávajte tento liek deťom vo veku od 2 do 11 rokov, pretože nie je známe, či je bezpečný. Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky, pretože môže spôsobiť vývinové chyby.

Iné lieky a Xolremdi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky a doplnky stravy **sa nesmú užívať spolu s liekom Xolremdi**, pretože môžu znížiť účinnosť lieku Xolremdi znížením jeho množstva v krvi. Pred užitím lieku Xolremdi informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov na:

- liečbu úzkosti a depresie (**ľubovník bodkovaný**),
- liečbu rakoviny (ako napríklad **apalutamín, enzalutamid, mitotán**),
- liečbu záchvatov a iných stavov (ako napríklad **karbamazepín, fenytoín, fenobarbital**),
- liečbu infekcií (**rifampicín**, iba ak sa používa ≥ 5 dní).

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov lieku Xolremdi zvýšením množstva lieku Xolremdi v krvi:

- lieky používané na liečbu mykotických infekcií (ako napríklad **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol**),
- antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií (ako napríklad **klaritromycín, erytromycín**),
- lieky používané na liečbu depresie (ako napríklad **nefazodón**),
- lieky používané na liečbu srdcových ochorení (ako napríklad **amiodarón, diltiazem, verapamil**).

Xolremdi môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov nasledujúcich liekov zvýšením množstva týchto liekov v krvi:

- lieky používané na zmiernenie alergií (ako napríklad **fexofenadín**),
- lieky používané na liečbu krvných ochorení (ako napríklad **dabigatran-etexilát, edoxabán**),
- lieky na liečbu vírusových infekcií (ako napríklad **telaprevir**),
- lieky používané na liečbu infekcie HIV a AIDS (ako napríklad **atazanavir**),

- lieky na liečbu rakoviny (ako napríklad **ribociklib, ceritinib, everolimus**),
- antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií (ako napríklad **telitromycín**),
- lieky na liečbu úzkosti alebo porúch spánku (ako napríklad **midazolam, alprazolam**),
- liek používaný na liečbu ochorenia srdca (**digoxín**).

Xolremdi môže znížiť účinnosť nasledujúcich liekov znížením množstva týchto liekov v krvi:

- **metformín**, liek používaný na liečbu cukrovky.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko závažných vedľajších účinkov, ktoré ovplyvňujú elektrickú aktivitu srdca, keď sa užívajú s liekom Xolremdi:

- lieky používané na liečbu nepravidelného tepu srdca (ako napríklad **amiodarón, dizopyramid, prokaínamid**),
- iné lieky, ktoré ovplyvňujú elektrickú aktivitu srdca (ako napríklad **chlorochín, halofantrín, klaritromycín, ciprofloxacín, levofloxacin, azitromycín, haloperidol, metadón, moxifloxacin, bepridil, pimozid a intravenózný ondansetron**).

Ak užívate niektorý z vyššie uvedených liekov, pred užitím lieku Xolremdi o tom informujte svojho lekára alebo lekárnika.

Xolremdi a jedlo a nápoje

Mali by ste sa vyhýbať jedeniu a pitiu produktov s obsahom grapefruitu, pretože grapefruit môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov lieku Xolremdi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná, pretože sa očakáva, že bude škodlivý pre nenarodené dieťa. Pred začatím liečby musíte mať negatívny tehotenský test.

O použití tohto lieku počas tehotenstva existuje len málo údajov alebo neexistujú žiadne údaje. Na základe toho, ako tento liek účinkuje, by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ženská a mužská antikoncepcia

Vo vnútri balenia lieku Xolremdi nájdete kartu pacienta, ktorú si musíte pozorne prečítať.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby liekom Xolremdi a tri týždne po užití poslednej dávky používať vysoko účinnú antikoncepciu (napr. dvojbariérovú antikoncepciu, ako je kondóm a pesar). Váš lekár vám môže poskytnúť rady o vhodných metódach antikoncepcie. Ak počas liečby otehotníte, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Ak ste muž, musíte počas užívania lieku Xolremdi a tri týždne po užití poslednej dávky používať pri pohlavnom styku s partnerkou, ktorá môže otehotnieť, kondóm. Ak vaša partnerka otehotnie, musíte to oznámiť svojmu lekárovi.

Dojčenie

Xolremdi nebol predmetom štúdie u dojčiacich žien. Nie je známe, či Xolremdi prechádza do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemôže byť vylúčené.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár s vami preberie možné riziká liečby liekom Xolremdi počas dojčenia.

Plodnosť

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku lieku Xolremdi na mužskú alebo ženskú plodnosť. Na základe štúdií na zvieratách môže Xolremdi znižovať plodnosť u mužov. Pred začatím liečby sa poraďte so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Xolremdi môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pocítite závraty alebo mdloby, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Xolremdi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Xolremdi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka lieku Xolremdi je:

- Pre pacientov s telesnou hmotnosťou **vyššou ako 50 kg**: 400 mg (štyri 100 mg kapsuly) užívané ústami najmenej 30 minút pred raňajkami nalačno po nočnom hladovaní.
- Pre pacientov s telesnou hmotnosťou rovnajúcou sa **50 kg alebo nižšou**: 300 mg (tri 100 mg kapsuly) užívané ústami najmenej 30 minút pred raňajkami nalačno po nočnom hladovaní.

Váš lekár vám môže odporučiť užívanie nižšej dávky, ak užívate iné lieky, ktoré môžu spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ak sa užívajú súbežne s liekom Xolremdi.

Kapsuly lieku Xolremdi sa musia prehltnúť celé a nesmú sa otvárať, lámať ani žuvať.

Použitie u detí a dospelých

Xolremdi je určený na použitie u pacientov vo veku 12 rokov a starších.

Nepodávajte tento liek deťom vo veku od 2 do 11 rokov, pretože nie je známe, či je bezpečný.

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky, pretože môže spôsobiť vývinové chyby.

Ak užijete viac Xolremdi, ako máte

Ak ste omylom užili viac lieku Xolremdi, ako máte, prestaňte užívať tento liek a ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť Xolremdi

Ak zabudnete užiť tento liek ráno, vynechajte dávku pre tento deň a ďalšiu dávku užíte nasledujúce ráno podľa plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Xolremdi

Váš lekár stanoví, ako dlho máte užívať liek Xolremdi a kedy môžete liečbu ukončiť. Neprestaňte užívať liek, kým vám to neodporučí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Bolesť brucha
- Trávacie ťažkosti (dyspepsia)
- Hnačka
- Vracanie
- Bolesť hlavy
- Vyrážka vrátane vyrážky s malými, plochými, sfarbenými škvrnami (makulárna vyrážka), svrbivej vyrážky (pruritická vyrážka) a vyrážky s malými, vyvýšenými hrbolčekmi (papulózná vyrážka)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Závrat
- Mdloby (synkopa)
- Krvácanie z nosa (epistaxa)
- Suchá koža
- Červené, šupinaté škvrny na koži sprevádzané svrbením a nepohodlím (psoriatiformná dermatitída)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xolremdi

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaštičke a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po prvom otvorení fľaštičky sa liek musí spotrebovať do 45 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xolremdi obsahuje

- Liečivo je mavorixafor. Jedna tvrdá kapsula obsahuje 100 mg mavorixaforu.
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), sodná soľ kroskarmelózy (E468), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E3431(ii)), mikrokryštalická celulóza (E460(i)), laurylsíran sodný a stearyl-fumarát sodný. Pozri časť 2 „Xolremdi obsahuje sodík“.
Obal kapsuly: indigotín (E132), želatína (E441) a oxid titaničitý (E171).
Tlačiarenská farba: koncentrovaný roztok amoniaku (E527), čierny oxid železitý (E172), izopropylalkohol, n-butylalkohol, propylénglykol (E1520) a esterifikovaný šelak (E904).

Ako vyzerá Xolremdi a obsah balenia

Xolremdi 100 mg sa dodáva ako nepriehľadná biela tvrdá kapsula (kapsula) so svetlomodrým viečkom. Na bielom tele kapsuly je čiernou farbou vytlačené „100 mg“ a na svetlomodrom viečku kapsuly je čiernou farbou vytlačené „MX4“.

Xolremdi je balený v okrúhlejšej bielej fľaštičke z polyetylénu s vysokou hustotou s detským bezpečnostným uzáverom so závitom, ktorého súčasťou je vysúšadlo, a je označený štítkom. Fľaštička obsahuje 60, 90 alebo 120 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Viedeň
Rakúsko

Výrobca

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU
PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.