

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Xolremdi 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka trda kapsula vsebuje 100 mg mavoriksaforja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula).

Velikost 1 neprozorne trde želatinske kapsule (dolžina približno 19,4 mm) z belim telesom in svetlo modrim pokrovčkom. Na belem telesu kapsule je s črnim črnilom odtisnjen napis „100 mg“, na svetlo modrem pokrovčku kapsule pa je s črnim črnilom odtisnjen napis „MX4“

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xolremdi je indicirano pri bolnikih, starih 12 let in več, za zdravljenje sindroma WHIM (bradavice, hipogamaglobulinemija, okužbe in mielokateksija) za povečanje števila zrelih nevtrofilcev in limfocitov v krvi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko uvedejo le zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem ali zdravljenjem imunskih pomanjkljivosti.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je:

- Telesna masa več kot 50 kg: 400 mg (štiri kapsule po 100 mg) peroralno enkrat na dan na prazen želodec po nočnem postu in vsaj 30 minut pred jemanjem hrane.
- Telesna masa 50 kg ali manj: 300 mg (tri kapsule po 100 mg) peroralno enkrat na dan na prazen želodec po nočnem postu in vsaj 30 minut pred jemanjem hrane.

Izpuščeni odmerek

Če izpustite odmerek, je treba naslednji odmerek vzeti po običajnem razporedu. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Spremembe odmerka

Sočasna uporaba zdravila Xolremdi z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4

Pri sočasni uporabi z močnim zaviralcem CYP3A4 je treba dnevni odmerek zmanjšati na 200 mg.

Pri sočasni uporabi z zmernim zaviralcem CYP3A4 je treba neželene učinke zdravila Xolremdi, ki so lahko povezani s povečanjem izpostavljenosti mavoriksaforju, spremljati pogosteje (glejte poglavje 4.5), dnevni odmerek zdravila Xolremdi pa je treba po klinični presoji zmanjševati po korakih po 100 mg, vendar ne na manj kot 200 mg.

Sočasna uporaba zdravila Xolremdi z zaviralci P-gp

Pri sočasni uporabi z zaviralcem P-gp je treba neželene učinke zdravila Xolremdi, ki so lahko povezani s povečanjem izpostavljenosti mavoriksaforju, spremljati pogosteje (glejte poglavje 4.5), dnevni odmerek zdravila Xolremdi pa je treba po klinični presoji zmanjševati po korakih po 100 mg, vendar ne na manj kot 200 mg.

Posebne populacije

Tveganje za podaljšanje intervala QTc

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc in/ali pri sočasni uporabi z zdravilom, za katero je znano, da lahko podaljša interval QTc, sta potrebni ocena in spremljanje intervala QTc (glejte poglavje 4.4). Če je potrebno zmanjšanje odmerka, je treba dnevni odmerek zmanjševati po korakih po 100 mg, vendar ne na odmerek, manjši od 200 mg. Morda bo potrebna prekinitev zdravljenja z zdravilom Xolremdi (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Podatki o bolnikih, starih 65 let in več, so omejeni.

Ledvična okvara

Varnost in učinkovitost zdravila Xolremdi pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina od 15 do manj kot 30 ml/min) ali boleznijo ledvic v končnem stadiju (očistek kreatinina manj kot 15 ml/min) nista bili dokazani. Zdravila Xolremdi ni priporočljivo dajati bolnikom s hudo ledvično okvaro ali boleznijo ledvic v končnem stadiju. Pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 30 ml/min, vključno z bolniki z blago do zmerno ledvično okvaro, se ne priporoča prilagoditev odmerka.

Okvara delovanja jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Xolremdi pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro delovanja jeter (ocena po ChildPughu ≥ 7) nista bili dokazani. Zdravila Xolremdi ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro delovanja jeter. Pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter se ne priporoča prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xolremdi pri otrocih, starih od 2 do 11 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravila Xolremdi se ne sme uporabljati pri otrocih, starih < 2 leti, ker lahko izpostavljenost mavoriksaforju povzroči razvojne okvare (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Zdravilo Xolremdi je namenjeno za peroralno uporabo.

Kapsule je treba vzeti na prazen želodec po nočnem postu in vsaj 30 minut pred jemanjem hrane. Glejte poglavje 5.2.

Kapsule je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno odpirati, lomiti ali žvečiti, da se zagotovi učinkovitost in stabilnost zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba z zdravili, katerih očistek je zelo odvisen od CYP2D6 (npr. dekstrometorfan, kodein, tramadol) (glejte poglavje 4.5).

Med nosečnostjo (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reproduktivna toksičnost

Glede na mehanizem delovanja lahko mavoriksafor ob uporabi pri nosečnicah povzroči poškodbe ploda (glejte poglavja 4.3, 4.6 in 5.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xolremdi je treba preveriti stanje nosečnosti pri bolnicah v rodni dobi, ki izvajajo aktivnosti z reproduktivnim potencialom. Bolnice v rodni dobi se morajo med zdravljenjem z zdravilom Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku izogibati zanositvi z uporabo učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcija z dvojno pregrado) (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med spolnimi odnosi med jemanjem zdravila Xolremdi in še vsaj tri tedne po prenehanju zdravljenja uporabljati kondome.

Če je prišlo do izpostavljenosti mavoriksaforju med nosečnostjo, se mora bolnica nemudoma obrniti na zdravnika in zdravljenje z mavoriksaforjem prekiniti.

Da bi zdravstvenim delavcem (HCP) in bolnikom pomagali čim bolj zmanjšati morebitno tveganje za embriofetalno toksičnost, bodo HCP, ki imajo izkušnje z zdravljenjem sindroma WHIM, prejeli navodila za zdravstvene delavce, v pakiranju zdravila pa bo na voljo kartica za bolnike.

Podaljšanje intervala QTc

Mavoriksafor povzroča od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba zdravila Xolremdi z drugimi izdelki, ki podaljšujejo interval QTc, lahko povzroči večje povečanje intervala QTc in neželene učinke, povezane s podaljšanjem intervala QTc, vključno s Torsade de Pointes, drugimi resnimi aritmijami in nenadno smrtjo.

Vse spremenljive dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QTc je treba odpraviti, pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc (npr. kongestivno srčno popuščanje, sindrom dolgega intervala QT, hipokaliemija) ali bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki povečujejo izpostavljenost mavoriksaforju, in/ali učinkovine z znano možnostjo podaljšanja intervala QTc, pa je treba QTc oceniti na začetku zdravljenja in spremljati med zdravljenjem, kot je klinično indicirano. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2) ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Xolremdi.

Bolniki brez potrjenih različic gena CXCR4

Učinkovitost in varnost zdravila Xolremdi pri bolnikih s sindromom WHIM, ki niso nosilci patogenih različic CXCR4, nista bili dokazani.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v trdi kapsuli, kar pomeni, da je v bistvu „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o medsebojnem delovanju zdravila Xolremdi z morebitnimi sočasnimi zdravili so povzete v preglednicah 1, 2 in 3.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Preglednica 1: Vpliv zdravila Xolremdi na druga zdravila (primeri vključujejo, vendar niso omejeni na)

| Zdravila po terapevtskih področjih | Učinki na koncentracije zdravil. Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^a | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Xolremdi |
|--|---|--|
| Substrati CYP2D6 | | |
| npr. dekstrometorfan, kodein, tramadol | <i>Dekstrometorfan</i> ^b ↑ C _{max} za 6,5-krat (od 5,1 do 8,3) ↑ AUC za 9-krat (od 6,5 do 12,3). | Mavoriksafor je zaviralec CYP2D6. Sočasna uporaba zdravila Xolremdi z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP2D6, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Po prenehanju zdravljenja z mavoriksaforjem lahko zaviralni učinek na CYP2D6 traja; pred začetkom zdravljenja z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP2D6, je treba upoštevati obdobje prekinitve (ang. washout), ki traja približno 30 dni (kar ustreza 9 razpolovnim časom). |
| Substrati CYP3A4 | | |
| npr. midazolam, alprazolam, everolimus, telitromicin, telaprevir, ceritinib, ribociklib, atazanavir. | <i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} za 1,1-krat (od 1,0 do 1,3) ↑ AUC za 1,7-krat (od 1,4 do 2,1). | Mavoriksafor je zaviralec CYP3A4. Pri sočasni uporabi s substrati CYP3A4, kjer lahko minimalne spremembe koncentracije substrata povzročijo resne neželene učinke, je treba neželene učinke, povezane s substrati CYP3A4, spremljati pogosteje. |
| Substrati P-gp | | |
| digoksin | <i>Digoksin</i> ^c ↑ C _{max} za 1,5-krat (od 1,3 do 1,8) ↑ AUC za 1,6-krat (od 1,4 do 1,9) | Kadar se zdravilo Xolremdi uporablja sočasno z digoksinom, je treba pred začetkom sočasne uporabe zdravila Xolremdi izmeriti serumske koncentracije digoksina, spremljanje serumskih koncentracij digoksina pa je treba nadaljevati, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila za digoksin. |
| <u>Drugi substrati P-gp</u> npr. dabigatran eteksilat, edoksaban, feksofenadin | Medsebojnega delovanja niso preučevali. | Pri sočasni uporabi zdravila Xolremdi z drugimi substrati P-gp, kjer lahko minimalne spremembe koncentracije substrata povzročijo resne neželene učinke, je treba neželene učinke, povezane s substrati P-gp, spremljati pogosteje. |
| Substrati OCT2/MATE1 | | |
| metformin | <i>Metformin</i> ^d ↓ C _{max} za 35 % (od 17 do 49 %) ↓ AUC za 35 % (od 20 do 47 %) | Spremljajte urejenost glikemije in po potrebi prilagodite odmerek metformina. Mavoriksafor lahko zmanjša povprečno C _{max} in AUC metformina, kar lahko zmanjša učinkovitost metformina. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan. |

^a Vse študije medsebojnih delovanj so bile izvedene na zdravih osebah.

^b Sočasna uporaba z zdravilom Xolremdi 400 mg

^c Sočasna uporaba enkratnega peroralnega odmerka transporterskega koktajla, ki vsebuje 0,25 mg digoksina, z zdravilom Xolremdi, odmerjenim do stanja dinamičnega ravnovesja (400 mg/dan).

^d Sočasna uporaba enkratnega peroralnega odmerka transporterskega koktajla, ki vsebuje 10 mg metformina, z zdravilom Xolremdi, odmerjenim do stanja dinamičnega ravnovesja (400 mg/dan).

Preglednica 2: Vpliv drugih zdravil na zdravilo Xolremdi (primeri vključujejo, vendar niso omejeni na)

| Zdravila po terapevtskih področjih | Učinki na koncentracije zdravil. Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^a | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Xolremdi |
|---|---|--|
| Induktorji CYP3A4 | | |
| npr. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampicin, fenobarbital, šentjanževka | Medsebojnega delovanja niso preučevali. <i>Pričakovano:</i> ↓ Mavoriksafor C _{max} ↓ Mavoriksafor AUC | Mavoriksafor je substrat CYP3A4. Pričakuje se, da sočasna uporaba z močnim induktorjem CYP3A4 zmanjša koncentracijo mavoriksaforja, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Xolremdi. Sočasna uporaba ni priporočljiva. |
| Močni ali zmerni zaviralci CYP3A4 | | |
| npr. itraconazol, amiodaron, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klaritromicin, eritromicin, nefazodon. | <i>Itraconazol</i> ^b ↑ izpostavljenost mavoriksaforju za približno 2-krat <i>Pričakovano:</i> ↑ Mavoriksafor C _{max} ↑ Mavoriksafor AUC | Mavoriksafor je substrat CYP3A4. Pričakuje se, da sočasna uporaba z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 poveča izpostavljenost mavoriksaforju in lahko poveča tveganje za neželene učinke. Pri uporabi z močnim zaviralcem CYP3A4 je treba dnevni odmerek zmanjšati na 200 mg (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi z zmernim zaviralcem CYP3A4 je treba neželene učinke spremljati pogosteje in dnevni odmerek zdravila Xolremdi po <i>klinični presoji</i> zmanjševati po korakih po 100 mg, vendar ne na manj kot 200 mg (glejte poglavje 4.2). |
| Zaviralci P-gp | | |
| itraconazol (200 mg), verapamil | <i>Itraconazol</i> ^b ↑ izpostavljenost mavoriksaforju za približno 2-krat <i>Pričakovano:</i> ↑ Mavoriksafor C _{max} ↑ Mavoriksafor AUC | Mavoriksafor je substrat P-gp. Pri sočasni uporabi zdravila Xolremdi z zaviralcem P-gp je treba neželene učinke zdravila Xolremdi, ki so lahko povezani s povečanjem izpostavljenosti mavoriksaforju, spremljati pogosteje, dnevni odmerek zdravila Xolremdi pa je treba po <i>klinični presoji</i> zmanjševati po korakih po 100 mg, vendar ne na manj kot 200 mg (glejte poglavje 4.2). |

^a Vse študije medsebojnih delovanj so bile izvedene na zdravih osebah.

^b Sočasna uporaba zdravila Xolremdi 200 mg z 200 mg itraconazola.

Preglednica 3: Medsebojno delovanje antiaritmičnih zdravil in drugih zdravil, ki lahko podaljšajo interval QT

| Zdravila po terapevtskih področjih | Učinki na koncentracije zdravil. Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} | Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Xolremdi |
|---|--|--|
| <p>Antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol)</p> <p>Druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron)</p> | <p>Medsebojnega delovanja niso preučevali.</p> <p>Pričakovano podaljšanje intervala QTc</p> | <p>Xolremdi povzroča od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc. Sočasna uporaba zdravila Xolremdi z drugimi izdelki, ki so povezani s podaljšanjem intervala QTc, lahko povzroči podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.4 in 5.1).</p> <p>Pri sočasni uporabi z zdravilom, za katero je znano, da lahko podaljša interval QTc, sta potrebni ocena in spremljanje intervala QTc (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Če je potrebno zmanjšanje odmerka, je treba dnevni odmerek zmanjševati po korakih po 100 mg, vendar ne na odmerek, manjši od 200 mg. Morda bo potrebna prekinitve zdravljenja z zdravilom Xolremdi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p> |

Hrana

Bolnikom je treba svetovati, naj se izogibajo uživanju hrane ali pijače z grenivko, saj je grenivka močan zaviralec CYP3A4 in lahko poveča tveganje za neželene učinke zdravila Xolremdi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xolremdi je treba pri bolnicah v rodni dobi, ki izvajajo aktivnosti z reproduktivnim potencialom, preveriti status nosečnosti. Bolnice v rodni dobi se morajo med zdravljenjem z zdravilom Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku izogibati zanositvi z uporabo učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcija z dvojno pregrado) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med spolnimi odnosi med jemanjem zdravila Xolremdi in še vsaj tri tedne po prenehanju zdravljenja uporabljati kondome.

Nosečnost

Podatkov o uporabi mavoriksaforja pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Glede na mehanizem delovanja lahko mavoriksafor ob uporabi pri nosečnicah povzroči poškodbe ploda (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Xolremdi je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Če je prišlo do izpostavljenosti mavoriksaforju med nosečnostjo, se mora bolnica nemudoma obrniti na zdravnika in zdravljenje z mavoriksaforjem prekiniti.

Dojenje

Mavoriksaforja niso preučevali pri doječih ženskah. Ni znano, ali se mavoriksafor/presnovki izločajo v materino in živalsko mleko.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja med zdravljenjem in tri tedne po zadnjem odmerku ter prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Xolremdi, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Xolremdi za mater.

Plodnost

Vpliv mavoriksaforja na plodnost pri ljudeh ni znan. Vpliv mavoriksaforja na plodnost moških ali žensk ni bil preučen v namenskih študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja. V študijah toksičnosti s kroničnim trajanjem in ponavljajočimi se odmerki so v eni študiji, v kateri so z zdravilom začeli zdraviti mlade pse pred puberteto, opazili spremembe na testisih. Pomen teh ugotovitev za bolnike ni znan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xolremdi ima lahko vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pri njih pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na živčni sistem.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti, opisani v nadaljevanju, odražajo izpostavljenost pri 38 bolnikih s sindromom WHIM, zdravljenih z mavoriksaforjem, s trajanjem zdravljenja od manj kot 6 mesecev (7 bolnikov) do 4 leta (7 bolnikov), z mediano trajanja izpostavljenosti 2 leti. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili učinki na prebavila [navzea (21,1 %), driska (18,4 %), bruhanje (13,2 %), dispepsija (10,5 %), abdominalne bolečine (10,5 %)], izpuščaj (13,2 %) in glavobol (10,5 %).

Po začetku zdravljenja z zdravilom Xolremdi se lahko pojavijo učinki na prebavila; te reakcije običajno izzvenijo v prvih 3 mesecih, tudi če se zdravljenje z zdravilom Xolremdi nadaljuje.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z mavoriksaforjem, so navedeni v preglednici 4. Med njimi sta bili dve klinični raziskavi, v katerih so z mavoriksaforjem zdravili 38 bolnikov s sindromom WHIM.

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 4 razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost po MedDRA. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki

| Organski sistem | Neželeni učinek | Pogostnost |
|------------------------|------------------------|-------------------|
| Bolezni živčevja | Glavobol | Zelo pogosti |
| | Omotica | Pogosti |
| | Sinkopa | Pogosti |

| Organski sistem | Neželeni učinek | Pogostnost |
|---|---------------------------|-------------------|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Epistaksa | Pogosti |
| Bolezni prebavil | Navzea | Zelo pogosti |
| | Driska | Zelo pogosti |
| | Dispepsija | Zelo pogosti |
| | Abdominalna bolečina | Zelo pogosti |
| | Bruhanje | Zelo pogosti |
| Bolezni kože in podkožja | Izpuščaj* | Zelo pogosti |
| | Suha koža | Pogosti |
| | Psoriaziformni dermatitis | Pogosti |

* Sledeče razvrstitve po skupinah vsebujejo naslednje prednostne izraze po MedDRA:

Izpuščaj: makulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, papulozni izpuščaj

Pediatrična populacija

V ključni študiji faze 3 X4P-001-103 je bilo 7 od 14 bolnikov, zdravljenih z mavoriksaforjem, starih od 12 do < 18 let. Noben bolnik v študiji faze 2 X4P-001-MKKA ni bil mlajši od 18 let.

Varnostni profil pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri celotni populaciji, vključno z odraslimi in mladostniki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega protistrupa ali terapevtskega posega za pospešeno izločanje mavoriksaforja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo prekiniti zdravljenje in začeti simptomatsko podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L03AX24

Mehanizem delovanja

Mavoriksafor je antagonist CXC kemokinskega receptorja 4 (CXCR4), ki blokira vezavo liganda CXCR4, iz stromalnih celic pridobljenega faktorja-1 α (SDF-1 α)/CXC kemokinskega liganda 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 ima vlogo pri migraciji in usmerjanju levkocitov v kostni mozeg in iz njega. Mutacije za pridobitev funkcije v genu za receptor CXCR4, ki se pojavijo pri bolnikih s sindromom WHIM, povzročijo večjo odzivnost na CXCL12 in zadrževanje levkocitov v kostnem mozgu. Mavoriksafor zavira odziv na CXCL12 tako pri divjem tipu kot pri mutiranih različicah CXCR4, povezanih s sindromom WHIM. Zdravljenje z mavoriksaforjem povzroči povečano mobilizacijo nevtrofilcev ter limfocitov in monocitov iz kostnega mozga v periferni obtok.

Farmakodinamični učinki

Absolutno število nevtrofilcev (ANC) in absolutno število limfocitov (ALC) je bilo najvišje 4 ure po odmerjanju zdravila Xolremdi in se je v 24 urah po odmerjanju vrnilo na izhodiščno vrednost. Pri odmerkih mavoriksaforja od 50 mg (0,125-kratnik največjega priporočenega odmerka) do 400 mg enkrat na dan je bila večja izpostavljenost mavoriksaforju v stanju dinamičnega ravnovesja povezana z daljšim povprečnim časom (ure) nad mejno vrednostjo ANC (TAT_{ANC}) 500 celic/ μ l in daljšim povprečnim časom (ure) nad mejno vrednostjo ALC (TAT_{ALC}) 1000 celic/ μ l v obdobju 24 ur.

Elektrofiziologija srca

V študiji QT je bilo največje povprečno povečanje intervala QTc 15,6 ms (zgornja meja 90-% intervala zaupanja = 19,8 ms) po uporabi zdravila Xolremdi 800 mg (2-kratnik največjega priporočenega odmerka) pri zdravih prostovoljcih. Glejte poglavje 4.4.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Xolremdi so ocenili v dveh kliničnih študijah. Študija X4P-001-103 (v nadaljnjem besedilu: študija 1) je bila ključna faza 3 randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane, multicentrične klinične študije pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več) s sindromom WHIM. Študija X4P-001-MKKA (v nadaljnjem besedilu: študija 2) je bila podporna odprta študija faze 2 pri odraslih bolnikih s sindromom WHIM.

Študija faze 3 (ključna)

Učinkovitost zdravila Xolremdi pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, s sindromom WHIM je bila ocenjena v 52-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobju študije 1. Vsi vključeni bolniki so imeli genotipsko potrjeno različico CXCR4 v skladu s sindromom WHIM in potrjen ANC \leq 400 celic/ μ l. Mavoriksafor 400 mg so odrasli in mladostniki, ki so tehtali > 50 kg, prejeli peroralno enkrat na dan, mladostniki, ki so tehtali \leq 50 kg, pa 200 mg enkrat na dan. Bolniki so lahko nadaljevali (ne pa tudi začeli) zdravljenje z imunoglobulini v enakem odmerku. Uporaba drugih antagonistov CXCR4 ali granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF) ni bila dovoljena.

Enaintrideset bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 za prejetje placeba (n = 17) ali mavoriksaforja (n = 14) enkrat na dan v obdobju 52 tednov. Izhodiščni demografski podatki in značilnosti bolezni so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Izhodiščne demografske in izhodiščne značilnosti pri bolnikih s sindromom WHIM (študija 1)

| Demografski podatki in značilnosti bolezni | Xolremdi (N = 14) | Placebo (N = 17) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Demografski podatki | | |
| Povprečna starost (leta) (SD) | 22,1 (12,20) | 30,9 (21,25) |
| Starostna skupina, n (%) | - | - |
| od 12 do < 18 let | 7 (50,0) | 8 (47,1) |
| \geq 18 let | 7 (50,0) | 9 (52,9) |
| Spol, n (%) | - | - |
| Moški | 5 (35,7) | 8 (47,1) |
| Ženske | 9 (64,3) | 9 (52,9) |
| Rasa, n (%) | - | - |
| Bela | 13 (93) | 16 (94) |
| Azijci | 0 | 1 (6) |
| Drugo | 1 (7) | 0 |

| Demografski podatki in značilnosti bolezni | Xolremdi (N = 14) | Placebo (N = 17) |
|---|----------------------|---------------------|
| Značilnosti bolezni | | |
| Izhodiščna uporaba Ig, n (%) | - | - |
| Da | 6 (42,9) | 8 (47,1) |
| Izhodiščno povprečno absolutno število nevtrofilcev (ANC) (celice/ μ l), povprečje (SD) | 155 (93,8) | 281 (232,7) |
| Izhodiščno povprečno absolutno število limfocitov (ALC) (celice/ μ l), povprečje (SD) | 501 (204,8) | 563 (199,1) |

Okrajšave: SD = standardna deviacija; Ig = imunoglobulin.

Opomba: Odstotki so izračunani na podlagi števila bolnikov v posamezni kategoriji.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo izboljšanje ANC, merjeno s povprečnim časom (v urah) nad pragom ANC (TAT_{ANC}) 500 celic/ μ l, ki je bil ocenjen v 24-urnem obdobju štirikrat med študijo (vsake 3 mesece za 12 mesecev). V 52-tedenskem obdobju je bila vrednost TAT_{ANC} statistično značilno večja pri bolnikih, zdravljenih z mavoriksaforjem, v primerjavi s placebom. Glejte preglednico 6 in sliko 1.

Preglednica 6: Povprečni čas (ure) nad pragom ANC (TAT_{ANC}) v študiji 1

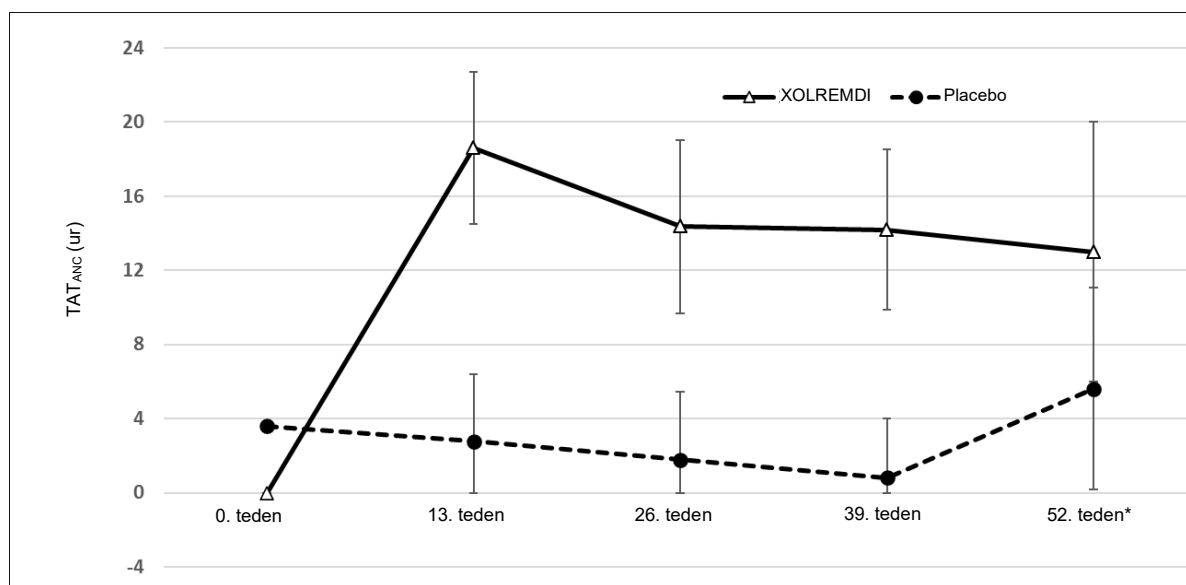
| | | Xolremdi (n = 14) | Placebo (n = 17) | |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|--|
| TAT_{ANC} (ure) | | | | |
| Izhodišče | Povprečje (SD) | 0,0 (0,0) | 3,6 (5,7) | |
| Splošni rezultati MMRM | Povprečje LS (SE) | 15,0 (1,89) | 2,8 (1,52) | |
| | Povprečje LS, 95-% IZ | (11,2; 18,9) | (0,0; 5,9) | |
| | Razlika v primerjavi s placebom: | | | |
| | Povprečna razlika LS (SE) | 12,30 (2,5) | - | |
| | Povprečna razlika LS, 95-% IZ | (7,2; 17,4) | - | |
| | P-vrednost ¹ | < 0,0001 | - | |

Okrajšave: ANC = absolutno število nevtrofilcev; IZ = interval zaupanja; LS = najmanjši kvadrati;

MMRM = mešani model ponovljene meritve; SD = standardni odklon; SE = standardna napaka; TAT = čas nad pragom 500 celic/ μ l.

[1] Rezultati temeljijo na analizi MMRM, kjer je čas nad pragom odvisna spremenljivka, zdravljenje, obisk (13., 26., 39. in 52. teden), zdravljenje \times obisk, uporaba Ig (stratumi randomizacije) in izhodiščni čas nad pragom kot kovariate, bolnik pa kot ponavljajoči se naključni učinek.

Slika 1: TAT_{ANC} v času (v urah) (povprečje LS ± 95-% IZ) po skupinah zdravljenja (študija 1)



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

Okrajšave: ANC = absolutno število nevtrofilcev; IZ = interval zaupanja; LS = najmanjši kvadrati; TAT = skupni čas (v urah) nad pragom (500 celic/ μ l) v 24 urah.

* V 52. tednu so 3 od 17 bolnikov s placebom prejeli mavoriksafor pred meritvijo TAT, saj so vstopili v odprto obdobje študije; en bolnik z mavoriksaforjem ni vzel mavoriksaforja. Vsi podatki so bili vključeni v analizo ITT.

Ključni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo izboljšanje ALC, merjeno s povprečnim časom (v urah) nad pragom ALC (TAT_{ALC}) 1000 celic/ μ l v 24 urah. V 52-tedenskem obdobju je bil TAT_{ALC} statistično pomembno večji pri bolnikih, zdravljenih z mavoriksaforjem, v primerjavi s placebom. Glejte preglednico 7.

Preglednica 7: Povprečni čas (ure) nad pragom ALC (TAT_{ALC}) v študiji 1

| | | Xolremdi (n = 14) | Placebo (n = 17) |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| TAT_{ALC} (ure) | | | |
| Izhodišče | Povprečje (SD) | 2,2 (5,07) | 2,8 (5,86) |
| Splošni rezultati MMRM | Povprečje LS (SE) | 15,8 (1,39) | 4,6 (1,15) |
| | Povprečje LS, 95-% IZ | (13,0; 18,7) | (2,2; 6,9) |
| | Razlika v primerjavi s placebom: | | |
| | Povprečna razlika LS (SE) | 11,3 (1,80) | - |
| | Povprečna razlika LS, 95-% IZ | (7,5; 15,0) | - |
| | P-vrednost ¹ | < 0,0001 | - |

Okrajšave: ALC = absolutno število limfocitov; IZ = interval zaupanja; LS = najmanjši kvadrati; MMRM = mešani model ponovljene meritve; SD = standardni odklon; SE = standardna napaka; TAT = čas nad pragom 1000 celic/ μ l.

^[1] Rezultati temeljijo na analizi MMRM, kjer je čas nad pragom odvisna spremenljivka, zdravljenje, obisk (13., 26., 39. in 52. teden), zdravljenje \times obisk, uporaba Ig (randomizacijski stratumi) in izhodiščni čas nad pragom kot kovariate, bolnik pa kot ponavljajoči se naključni učinek.

Učinkovitost mavoriksaforja je bila dodatno ocenjena na podlagi skupne ocene okužbe in skupne ocene spremembe bradavice. V 52-tedenskem obdobju zdravljenja je bila skupna ocena okužbe, tehtana glede na resnost okužbe, številčno nižja pri bolnikih, zdravljenih z mavoriksaforjem [povprečje LS (SE) 7,41 (2,805)], v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom [povprečje LS (SE) 12,27 (2,443)], pri čemer je bila povprečna razlika $-4,85$ [95-% IZ $(-12,57; 2,86)$]. Podobno je bila tudi letna stopnja okužb številčno nižja pri bolnikih, zdravljenih z mavoriksaforjem [povprečje LS (SE) 1,7 (0,5)], v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom [povprečje LS (SE) 4,2 (0,7)], pri

čemer je bilo razmerje med stopnjama 0,417 [95-% IZ (0,220; 0,789)]. V 52-tedenskem obdobju ni bilo razlik v skupnih ocenah sprememb bradavic med zdravljenjem z mavoriksaforjem in placebom.

Študija faze 2 (podporna)

V odprti fazi 2 (študija 2) pri 8 odraslih bolnikih s sindromom WHIM so ocenili farmakodinamiko mavoriksaforja v razponu odmerkov od 50 do 400 mg, ki so ga dajali peroralno enkrat na dan. Z odmerki od 300 do 400 mg je bilo doseženo trajno povečanje ANC \geq 600 celic/ μ l in ALC \geq 1000 celic/ μ l.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xolremdi za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje sindroma WHIM (bradavice, hipogamaglobulinemija, okužbe in mielokateksija) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Druge informacije

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični parametri mavoriksaforja so predstavljeni kot geometrijska sredina (CV %) pri odraslih s sindromom WHIM, razen če ni navedeno drugače. Mavoriksafor v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max} je 3304 (58,6 %) ng/ml, AUC od 0 do 24 ur (AUC_{0-24h}) pa je 13 970 (58,4 %) ng \times h/ml po 400 mg enkrat na dan.

Absorpcija

Mediana (razpon) časa mavoriksaforja do C_{max} (t_{max}) je 2,8 ure (od 1,9 do 4 ure) pri najvišjem odobrenem priporočenem odmerku.

Vpliv hrane

Obrok z visoko vsebnostjo maščob: Mavoriksafor C_{max} se je po enkratnem odmerku zdravila Xolremdi 400 mg z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (1000 kalorij, 50 % maščob) pri zdravih osebah zmanjšal za 66 %, AUC pa za 55 %.

Obrok z nizko vsebnostjo maščob: Mavoriksafor C_{max} se je po enkratnem odmerku zdravila Xolremdi 400 mg z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (500 kalorij, 25 % maščob) pri zdravih osebah zmanjšal za 55 %, AUC pa za 51 %. Poleg tega so po enkratnem odmerku zdravila Xolremdi 400 mg z obrokom z nizko vsebnostjo maščob pri zdravih osebah po nočnem postu opazili za 14 % večji C_{max} za mavoriksafor in za 18 % manjšo AUC v primerjavi s postenjem še 4 ure po odmerku zdravila Xolremdi (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen zdravila mavoriksaforja je 120 l/kg. Mavoriksafor se v > 93 % veže na človeške proteine v plazmi *in vitro*.

Biotransformacija

Za presnovo mavoriksaforja sta odgovorna predvsem CYP3A4 in v manjši meri CYP2D6.

Izločanje

Terminalni razpolovni čas mavoriksaforja je bil 82 ur z navideznim očistkom 62 l/h po enkratnem odmerku zdravila Xolremdi 400 mg pri zdravih osebah. Mavoriksafor ima vsaj delno nelinearen navidezni očistek, vendar ta pri odobrenem priporočenem odmerku ni klinično pomemben.

Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega mavoriksaforja se je pri zdravih osebah v 240-urnem obdobju zbiranja izločilo 74,2 % odmerka, od tega 61,0 % odmerjene radioaktivnosti v blatu in 13,2 % (3 % nespremenjene) v urinu.

Linearnost/nelinearnost

Mavoriksafor izkazuje nelinearno farmakokinetiko z več kot z odmerkom sorazmernim povečanjem C_{max} in AUC_{0-24h} v razponu odmerkov od 50 mg (0,125 -kratnik priporočenega odmerka) do 400 mg. Pri zdravih osebah se pri najvišjem odobrenem priporočenem odmerku mavoriksaforja doseže stanje dinamičnega ravnovesja po približno 9 do 12 dneh.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V študiji 2 so povprečne vrednosti ANC pri odmerkih od 50 do 200 mg na splošno ostale pod pragom klinične koristi 500 celic/ μ l v 24-urnem odmernem intervalu. Pri 300 mg in 400 mg se je povprečna raven ANC dvignila nad mejno vrednost približno 1 uro po odmerku in ostala nad mejno vrednostjo ali na njej v celotnem odmernem intervalu. Za doseganje $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l in $AUC_{ALC} \geq 1000/\mu$ l je bil potreben odmerek mavoriksaforja 300/400 mg enkrat dnevno (QD).

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Za informacije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Druga zdravila: Po sočasni uporabi mavoriksaforja niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki kofeina (substrat CYP1A2), losartana (substrat CYP2C9), omeprazola (substrat CYP2C19), furosemda (substrat OAT1 in OAT3) in peroralnih kontraceptivov.

Posebne skupine prebivalstva

Okvara delovanja jeter

Mavoriksafor se presnavlja v jetrih. Vpliv zmerne do hude okvare delovanja jeter na farmakokinetiko mavoriksaforja ni bil preučen (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Ledvični očistek je za mavoriksafor manj pomembna pot izločanja.

Pri blagi do zmerni ledvični okvari (CLCr od 30 do manj kot 90 ml/min) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki mavoriksaforja. Farmakokinetike mavoriksaforja niso preučevali pri osebah s hudo ledvično okvaro ali boleznijo ledvic v končnem stadiju (glejte poglavje 4.2).

Starejši

V kliničnih študijah zdravila Xolremdi pri bolnikih s sindromom WHIM sta bila 2 (5 %) bolnika stara 65 let in več, noben bolnik pa ni bil star 75 let in več. Klinične študije niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali se odzivajo drugače od mlajših bolnikov.

Rasa/etnično poreklo

Vpliv rase/etničnega porekla na sistemsko izpostavljenost mavoriksaforju ni znan.

Spol

Vpliv spola na sistemsko izpostavljenost mavoriksaforju ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile primerljive s stopnjami klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji: toksičnost za testise, hepatotoksičnost, degeneracija in atrofija mrežnice.

Genotoksičnost

Mavoriksafor ni bil genotoksičen v *in vitro* bakterijskem testu reverzних mutacij (Amesov test), *in vitro* testu kromosomskih aberacij v kulturi človeških limfocitov ali *in vivo* mikronukleusnem testu kostnega mozga podgan.

Reproduktivna toksičnost

Z mavoriksaforjem niso bile izvedene študije razmnoževanja pri živalih za oceno učinkov na razmnoževanje ter razvoj zarodka in ploda. Signalizacija CXCR4/SDF-1 ima pomembno vlogo pri razvoju zarodka in ploda sesalcev ter placente. Pri miših je izločitev CXCR4-/- smrtna za zarodek in povzroča številne razvojne toksičnosti, predvsem v krvotvornem, srčno-žilnem in živčnem sistemu. Ravni CXCR4/SDF-1 imajo tudi ključno vlogo pri spodbujanju proliferacije in diferenciacije trofoblasta, ki sta potrebni za ustrezno rast in delovanje placente pri ljudeh. Glede na mehanizem delovanja lahko zdravilo Xolremdi ob uporabi pri nosečnicah povzroči poškodbe ploda.

Učinek mavoriksaforja na plodnost moških ali žensk ni bil preučen v namenskih študijah vpliva na sposobnost za razmnoževanje.

V 39-tedenski študiji z začetkom zdravljenja pri mladih predpubertetnih psih so pri ravneh izpostavljenosti, enakovrednih izpostavljenosti ljudi pri MRHD, opazili spremembe na modih, tj. degeneracijo/atrofijo semenskih kanalov, vključno z izčrpavanjem spermatogonijev; podobnih sprememb niso opazili v 13-tedenski študiji pri spolno zrelih samcih in v 26-tedenski študiji pri mladih psih, ki je zajemala obdobje pubertete. Mehanizem, po katerem lahko mavoriksafor povzroči tak učinek, ni znan, vendar povezave s farmakološkim delovanjem mavoriksaforja ni mogoče izključiti. Podatkov o povrnitvi tega učinka ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul

silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E3431(ii))
mikrokristalna celuloza (E460(i))
natrijev lavrilsulfat
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

indigotin (E132)
želatina (E441)
titanov dioksid (E171)

Črnilo za tiskanje

koncentrirana raztopina amoniaka (E527)
črni železov oksid (E172)
izopropil alkohol
n-butil alkohol
propilen glikol (E1520)
glazura šelaka v etanolu (E904)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po prvem odprtju plastenke: 45 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Okrogla bela plastenka iz polietilena visoke gostote z 38-mm za otroke varno navojno zaporko z oznako. Vsaka plastenka vsebuje eno sušilo, ki je nameščeno med rajonskim vložkom in zaporko.

Pakiranje, ki vsebuje 60, 90 ali 120 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Xolremdi na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s nacionalnim pristojnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zmanjšanju možnega tveganja za embriofetalno toksičnost, povezano z zdravilom Xolremdi.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Xolremdi trži, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predpisovali zdravilo Xolremdi, prejeli/imeli dostop do naslednjega izobraževalnega paketa:

- izobraževalno gradivo za zdravnike

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Xolremdi trži, vsem bolnikom/skrbnikom, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Xolremdi, zagotovi naslednji izobraževalni paket:

- kartica za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- vodnik za zdravstvene delavce

- **Vodnik za zdravstvene delavce**

- Zdravilo Xolremdi lahko povzroči poškodbe zarodka in ploda, če se daje nosečnici.
- Zdravilo Xolremdi je kontraindicirano pri nosečnicah.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xolremdi je treba pri bolnicah v rodni dobi, ki izvajajo aktivnosti z reproduktivnim potencialom, preveriti status nosečnosti.
- Bolnice v rodni dobi se morajo med zdravljenjem z zdravilom Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku izogibati zanositvi z uporabo učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcija z dvojno pregrado).
- Bolniki morajo med jemanjem zdravila Xolremdi in še vsaj tri tedne po zadnjem odmerku pri spolnih odnosih s partnerko, ki lahko zanosi, uporabljati kondome.
- Zdravljenje z zdravilom Xolremdi je treba prekiniti, če bolnica načrtuje zanositev ali je zanosila.
- Pakiranju zdravila je priložena kartica za bolnika. Zdravstveni delavec mora pred začetkom zdravljenja vsako bolnico v rodni dobi in vsakega bolnika, ki ima partnerko v rodni dobi, seznaniti z namenom in pomenom te kartice.
- Če pride do zanositve, je treba sprejeti ustrezne ukrepe in bolnici ali bolniku zagotoviti ustrezen posvet pri specialistu glede možnih ukrepov.

Gradivo z informacijami za bolnike:

- navodilo za uporabo
- kartica za bolnika

- **Kartica za bolnika:**

- Opozorilo, da se zdravilo Xolremdi ne sme jemati med nosečnostjo. Zdravilo Xolremdi predstavlja tveganje za nerojenega otroka.
- Navodilo, naj ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku uporabljajo zelo učinkovite metode kontracepcije (npr. kontracepcijo z dvojno pregrado).
- Navodilo, naj moški med zdravljenjem z zdravilom Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku pri spolnih odnosih s partnerko, ki lahko zanosi, uporabljajo učinkovito kontracepcijo.
- Navodilo, da se je treba ob sumu na nosečnost nemudoma posvetovati z ustreznim zdravstvenim delavcem.
- Navodilo, da je treba prebrati navodilo za uporabo, kjer so navedene dodatne informacije in navodila.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis | Do datuma |
|---|---|
| <p>Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS):</p> <p>Da bi preučili dolgoročno varnost in učinkovitost mavoriksaforja pri zdravljenju sindroma WHIM (bradavice, hipogamaglobulinemija, okužbe in mielokateksija) za povečanje števila zrelih nevtrofilcev in limfocitov v krvi pri bolnikih, starih 12 let in več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate neintervencijske študije na podlagi registra bolnikov, v kateri se zbirajo podatki o varnosti in učinkovitosti.</p> | <p>Letno (v okviru letne ponovne ocene)</p> |
| <p>Za zagotovitev ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti mavoriksaforja pri bolnikih, starih 12 let in več, za zdravljenje sindroma WHIM (bradavice, hipogamaglobulinemija, okužbe in mielokateksija) za povečanje števila zrelih nevtrofilcev in limfocitov v krvi mora imetnik dovoljenja za promet vsako leto zagotoviti posodobitve na podlagi vseh novih informacij v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo mavoriksaforja.</p> | <p>Letno (v okviru letne ponovne ocene)</p> |

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Xolremdi 100 mg trde kapsule
mavoriksafor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg mavoriksaforja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trda kapsula

60 trdih kapsul
90 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po odprtju porabite v 45 dneh.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2017/001 60 trdih kapsul
EU/1/26/2017/002 90 trdih kapsul
EU/1/26/2017/003 120 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Xolremdi

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

PLASTENKA

1. IME ZDRAVILA

Xolremdi 100 mg trde kapsule
mavoriksafor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg mavoriksaforja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trda kapsula

60 trdih kapsul
90 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po odprtju porabite v 45 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2017/001 60 trdih kapsul
EU/1/26/2017/002 90 trdih kapsul
EU/1/26/2017/003 120 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA KARTICI ZA BOLNIKA

Kartica za bolnika za zdravilo Xolremdi (mavoriksafor)

NOSEČNOST IN KONTRACEPCIJA

Ta kartica vsebuje pomembne informacije o zdravilu Xolremdi.

- Ne jemljite zdravila Xolremdi, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, saj zdravilo lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.
- Če lahko zanosite, morate med jemanjem zdravila Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (npr. kontracepcija z dvojno pregrado).
- Če ste moški in imate partnerko, ki lahko zanosi, morate med jemanjem zdravila Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku uporabljati kondome.
- Če menite, da bi lahko bili noseči ali da bi vaša partnerka lahko bila noseča, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Pozorno preberite tudi navodilo za uporabo, ker vsebuje pomembne informacije.

Če imate kakršna koli vprašanja o zdravilu Xolremdi, se posvetujte z zdravnikom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xolremdi 100 mg trde kapsule mavoriksafor

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- V pakiranju boste našli kartico za bolnika, ki jo morate pozorno prebrati.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xolremdi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xolremdi
3. Kako jemati zdravilo Xolremdi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xolremdi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xolremdi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Xolremdi vsebuje učinkovino mavoriksafor. Mavoriksafor spada v skupino zdravil, znanih kot drugi imunostimulanti.

Zdravilo Xolremdi se uporablja za zdravljenje sindroma WHIM (bradavice, hipogamaglobulinemija, okužbe in mielokateksija) pri bolnikih, starih 12 let in več.

Hipogamaglobulinemija je stanje, pri katerem je raven protiteles nizka. Mielokateksija je stanje, pri katerem telo ne sprošča zrelih krvnih celic iz kostnega mozga.

Sindrom WHIM je dedna bolezen, ki jo povzročajo mutacije (spremembe) v genih, ki vplivajo na imunski sistem, zaradi česar se telo težje bori proti okužbam. Zdravilo Xolremdi se uporablja pri bolnikih s sindromom WHIM, ki ga povzroča sprememba v genu *CXCR4*.

Učinkovina v zdravilu Xolremdi, mavoriksafor, deluje tako, da poveča prehajanje imunskih celic iz kostnega mozga v kri. Povečano število imunskih celic v krvi zmanjšuje tveganje za okužbo pri bolnikih s sindromom WHIM.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xolremdi

Ne jemljite zdravila Xolremdi

- če ste alergični na mavoriksafor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči.

- če jemljete zdravila, ki jih v telesu razgrajuje jetrni encim (protein) CYP2D6, na primer zdravila za:
 - o lajšanje kašlja (na primer kodein, dekstrometorfan);
 - o za zdravljenje bolečine (na primer kodein, tramadol).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xolremdi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če

- če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev.
- imate dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QTc (nenormalno električno delovanje srca, ki vpliva na njegov ritem), kot so:
 - o hipokaliemija (nizka raven kalija v krvi),
 - o kongestivno srčno popuščanje (ko srce ne črpa krvi tako dobro, kot bi moralo).
 - o sindrom dolgega intervala QT (srčni ritem, ki povzroča hitro, kaotično bitje srca) ali jemljete zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QTc ali povečajo raven zdravila Xolremdi v krvi (glejte „Druga zdravila in zdravilo Xolremdi“).

To lahko poveča tveganje za resne neželene učinke, ki vplivajo na električno aktivnost srca, kot so Torsades de Pointes (nenormalna električna aktivnost srca s smrtno nevarnimi motnjami ritma), resne aritmije (nenormalno ali neredno bitje srca) in nenadna smrt. V tem primeru bo vaš zdravnik popravil vse spremenljive dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QTc in pred zdravljenjem z zdravilom Xolremdi ter med njim preveril električno aktivnost vašega srca in se lahko odloči, da vam bo dal manjši odmerek ali vam svetoval, da zdravila Xolremdi ne smete jemati.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let. Pri teh bolnikih ga niso preučevali.

Tega zdravila ne dajajte otrokom, starim od 2 do 11 let, ker ni znano, ali je varno. Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, saj lahko povzroči razvojne okvare.

Druga zdravila in zdravilo Xolremdi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekaterih zdravil in dodatkov **se ne sme jemati skupaj z zdravilom Xolremdi**, ker lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Xolremdi tako, da zmanjšajo količino zdravila Xolremdi v krvi. Preden vzamete zdravilo Xolremdi, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil za:

- zdravljenje anksioznosti in depresije (**šentjanževka**);
- zdravljenje raka (kot so **apalutamin, enzalutamid, mitotan**);
- zdravljenje epileptičnih napadov in drugih bolezni (kot so **karbamazepin, fenitoin, fenobarbital**);
- zdravljenje okužb (**rifampicin**, samo če se uporablja ≥ 5 dni).

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke zdravila Xolremdi, saj povečajo količino zdravila Xolremdi v krvi:

- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb (kot so **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol**);
- antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb (kot so **klaritromicin, eritromicin**);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije (na primer **nefazodon**);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni srca (kot so **amiodaron, diltiazem, verapamil**).

Zdravilo Xolremdi lahko poveča neželene učinke naslednjih zdravil s povečanjem njihove količine v krvi:

- zdravila, ki se uporabljajo za lajšanje alergij (na primer **feksofenadin**);

- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni krvi (kot so **dabigatran eteksilat, edoksaban**);
- zdravila za zdravljenje virusnih okužb (na primer **telaprevir**);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV in aidsa (na primer **atazanavir**);
- zdravila za zdravljenje raka (kot so **ribociklib, ceritinib, everolimus**);
- antibiotiki za zdravljenje bakterijskih okužb (na primer **telitromicin**);
- zdravila za zdravljenje anksioznosti ali motenj spanja (na primer **midazolam, alprazolam**);
- zdravila za zdravljenje težav s srcem (**digoksin**).

Zdravilo Xolremdi lahko zmanjša učinkovitost naslednjih zdravil, saj zmanjša njihovo količino v krvi:

- **metformin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za resne neželene učinke, ki vplivajo na električno aktivnost srca, če se jemljejo skupaj z zdravilom Xolremdi:

- zdravila za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa (kot so **amiodaron, disopiramid, prokainamid**).
- druga zdravila, ki vplivajo na električno aktivnost srca (kot so **klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenozni ondansetron**).

Preden vzamete zdravilo Xolremdi, obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od zgornjih zdravil.

Zdravilo Xolremdi skupaj s hrano in pijačo

Izogibajte se uživanju hrane ali pijače z grenivko, saj lahko grenivka poveča tveganje za neželene učinke zdravila Xolremdi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči, saj se pričakuje, da bo škodljivo za nerojenega otroka. Pred začetkom zdravljenja morate imeti negativen test nosečnosti.

Podatkov o uporabi zdravila med nosečnostjo je malo ali jih ni. Glede na način delovanja lahko to zdravilo škoduje nerojenemu otroku.

Ženska in moška kontracepcija

V pakiranju zdravila Xolremdi boste našli kartico za bolnika, ki jo morate pozorno prebrati.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate med zdravljenjem z zdravilom Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (npr. kontracepcijo z dvojno pregrado, kot sta kondom in diafragma). Zdravnik vam lahko svetuje o primernih metodah kontracepcije. Če med zdravljenjem zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika.

Če ste moški, morate med jemanjem zdravila Xolremdi in še tri tedne po zadnjem odmerku pri spolnih odnosih s partnerko, ki lahko zanosi, uporabljati kondom. Če vaša partnerka zanosi, morate o tem obvestiti svojega zdravnika.

Dojenje

Zdravila Xolremdi niso preučevali pri doječih ženskah. Ni znano, ali se zdravilo Xolremdi izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Če dojite ali nameravate dojeti, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih tveganjih zdravljenja z zdravilom Xolremdi med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Xolremdi na plodnost moških ali žensk ni. Na podlagi študij na živalih lahko zdravilo Xolremdi zmanjša plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Xolremdi lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se pojavi omotica ali omedlevica, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se ne počutite bolje.

Xolremdi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v trdi kapsuli, kar pomeni, da je v bistvu „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Xolremdi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

- Za bolnike, ki tehtajo **več kot 50 kg**: 400 mg (štiri kapsule po 100 mg) peroralno vsaj 30 minut pred zajtrkom na prazen želodec po nočnem postu.
- Za bolnike, ki tehtajo **50 kg ali manj**: 300 mg (tri kapsule po 100 mg) peroralno vsaj 30 minut pred zajtrkom na prazen želodec po nočnem postu.

Če jemljete druga zdravila, ki lahko ob sočasnem jemanju z zdravilom Xolremdi povzročijo resne neželene učinke, vam lahko zdravnik naroči, da jemljete manjši odmerek.

Kapsule zdravila Xolremdi je treba pogoltniti cele in jih ne odpirati, lomiti ali žvečiti.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Xolremdi je namenjeno uporabi pri bolnikih, starih 12 let in več.

Tega zdravila ne dajajte otrokom, starim od 2 do 11 let, ker ni znano, ali je njegova uporaba varna. Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, saj lahko povzroči razvojne okvare.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xolremdi, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek zdravila Xolremdi, kot bi smeli, prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xolremdi

Če ste zjutraj pozabili vzeti to zdravilo, preskočite odmerek za ta dan in naslednji odmerek vzemite naslednje jutro, kot je predvideno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xolremdi

Vaš zdravnik mora določiti, kako dolgo morate jemati zdravilo Xolremdi in kdaj lahko zdravljenje prekinete. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler vam tega ne svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- slabost (navzea)
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- prebavne motnje (dispepsija)
- driska
- bruhanje
- glavobol
- izpuščaj, vključno z izpuščajem z majhnimi, ploščatimi lisami spremenjene barve (makulozni izpuščaj), srbečim izpuščajem (srbeč izpuščaj) in izpuščajem z majhnimi, dvignjenimi izboklinami (papulozni izpuščaj).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- omotica
- omedlevica (sinkopa)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- suha koža
- rdeče, luskaste lise na koži, ki jih spremljata srbenje in nelagodje (psoriaziformni dermatitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xolremdi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po prvem odprtju plastenke je treba zdravilo porabiti v 45 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xolremdi

- Učinkovina je mavoriksafor. Ena trda kapsula vsebuje 100 mg mavoriksaforja.
- Druge sestavine so:
Vsebina kapsule: brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), premreženi natrijev karmelozat (E468), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E3431(ii)), mikrokristalna celuloza (E460(i)), natrijev lavrilsulfat in natrijev stearilfumarat. Glejte poglavje 2 „Xolremdi vsebuje natrij“.
Ovojnica kapsule: indigotin (E132), želatina (E441) in titanov dioksid (E171).
Črnilo za tiskanje: koncentrirana raztopina amoniaka (E527), črni železov oksid (E172), izopropil alkohol, n-butil alkohol, propilenglikol (E1520) in glazura šelaka v etanolu (E904).

Izgled zdravila Xolremdi in vsebina pakiranja

Zdravilo Xolremdi 100 mg je na voljo v obliki neprozorne bele trde kapsule (kapsula) s svetlo modrim pokrovčkom. Na belem telesu kapsule je s črnim črnilom odtisnjen napis „100 mg“, na svetlo modrem pokrovčku kapsule pa je s črnim črnilom odtisnjen napis „MX4“.

Zdravilo Xolremdi je pakirano v belo okroglo plastenko iz polietilena visoke gostote z za otroke varno vijačno zaporko z vgrajenim sušilom in oznako. Plastenska vsebuje 60, 90 ali 120 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Dunaj
Avstrija

Proizvajalec

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA
ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.