

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xolremdi 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg mavorixafor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Storlek 1 ogenomskinliga hårda gelatinkapslar (längd ca 19,4 mm) med vit underdel och ljusblå överdel. Den vita underdelen är märkt med ”100 mg” i svart bläck och den ljusblå överdelen är märkt med ”MX4” i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xolremdi är avsett för patienter 12 år och äldre för behandling av WHIM-syndrom (vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis) för att öka antalet cirkulerande mogna neutrofiler och lymfocyter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast inledas av specialitläkare med erfarenhet av diagnostik eller behandling av immunbristsjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade dosen är:

- Vikt mer än 50 kg: 400 mg (fyra kapslar à 100 mg) oralt en gång dagligen på fastande mage efter en natts fasta och minst 30 minuter före måltid.
- Vikt mindre än eller lika med 50 kg: 300 mg (fyra kapslar à 100 mg) oralt en gång dagligen på fastande mage efter en natts fasta och minst 30 minuter före måltid.

Missad dos

Om en dos missas ska nästa dos tas som planerat. Patienten ska inte ta dubbel dos för att ta igen en missad dos.

Dosändringar

Samtidig användning av Xolremdi med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare

Vid samtidig användning med en stark CYP3A4-hämmare ska den dagliga dosen minskas till 200 mg.

Vid samtidig användning med en måttlig CYP3A4-hämmare ska biverkningar av Xolremdi som kan vara förknippade med en ökad exponering för mavorixafor övervakas mer frekvent (se avsnitt 4.5), och den dagliga dosen av Xolremdi ska minskas i steg om 100 mg, om det är kliniskt nödvändigt, men inte till en dos som är lägre än 200 mg.

Samtidig användning av Xolremdi med P-gp-hämmare

Vid samtidig användning med en P-gp-hämmare ska biverkningar av Xolremdi som kan vara förknippade med en ökad exponering för mavorixafor övervakas mer frekvent (se avsnitt 4.5), och den dagliga dosen av Xolremdi ska minskas i steg om 100 mg, om det är kliniskt nödvändigt, men inte till en dos som är lägre än 200 mg.

Särskilda populationer

Risk för QTc-förlängning

Hos patienter med riskfaktorer för QTc-förlängning och/eller vid samtidig användning av läkemedel med känd potential att förlänga QTc-intervallet krävs bedömning och övervakning av QTc (se avsnitt 4.4). Om dosreduktion krävs ska den dagliga dosen minskas i steg om 100 mg, men inte till en dos som är lägre än 200 mg. Utsättning av Xolremdi kan krävas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Det finns begränsade data om patienter i åldern 65 år och äldre.

Renal nedsättning

Säkerhet och effekt för Xolremdi har inte fastställts för patienter med kraftig renal nedsättning (kreatininclearance 15 till mindre än 30 ml/min) eller renal sjukdom i slutstadiet (kreatininclearance mindre än 15 ml/min). Det rekommenderas inte att administrera Xolremdi till patienter med kraftig renal nedsättning eller renal sjukdom i slutstadiet. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med kreatininclearance \geq 30 ml/min, inklusive patienter med lindrig till måttlig renal nedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för Xolremdi har inte fastställts för patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (ChildPugh-poäng \geq 7). Xolremdi rekommenderas inte för användning hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Xolremdi för barn i åldern 2 till 11 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Xolremdi ska inte ges till barn $<$ 2 år eftersom exponering för mavorixafor kan orsaka utvecklingsstörningar (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

Xolremdi är avsett för oral användning.

Kapseln ska tas på fastande mage efter en natts fasta och minst 30 minuter före måltid. Se avsnitt 5.2.

Kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas, brytas eller tuggas för att säkerställa produktens effekt och stabilitet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning tillsammans med läkemedel som är starkt beroende av CYP2D6 för clearance (t.ex. dextrometorfan, kodein eller tramadol) (se avsnitt 4.5).

Under graviditet (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.3).

4.4 Varningar och försiktighet

Reproduktionstoxicitet

Baserat på dess verkningsmekanism kan mavorixafor orsaka fosterskada när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 4.3, 4.6 och 5.3).

Graviditetsstatus hos fertila kvinnliga patienter som ägnar sig åt aktiviteter som kan leda till graviditet ska kontrolleras innan behandling med Xolremdi påbörjas. Fertila kvinnliga patienter måste undvika att bli gravida genom att använda en effektiv preventivmetod (t.ex. dubbla barriärmetoder) under behandling med Xolremdi och under tre veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners ska använda kondom vid samlag under behandlingen med Xolremdi och i minst tre veckor efter avslutad behandling.

Om exponering för mavorixafor under graviditet har inträffat ska den kvinnliga patienten omedelbart kontakta sin läkare och behandlingen med mavorixafor ska avbrytas.

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att minimera den potentiella risken för embryofetal toxicitet kommer en guide för hälso- och sjukvårdspersonal att distribueras till hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av WHIM-syndrom och ett patientkort kommer att tillhandahållas i produktförpackningen.

QTc-förlängning

Mavorixafor orsakar koncentrationsberoende QTc-förlängning (se avsnitt 5.1). Samtidig användning av Xolremdi med andra produkter som förlänger QTc-intervallet kan leda till en större ökning av QTc-intervallet och biverkningar som är förknippade med förlängning av QTc-intervallet, inklusive Torsade de pointes, andra allvarliga arytmier och plötsligt dödsfall.

Alla modifierbara riskfaktorer för QTc-förlängning ska korrigeras och QTc ska bedömas vid baslinjen och övervakas under behandlingen enligt klinisk indikation hos patienter med riskfaktorer för QTc-förlängning (t.ex. kongestiv hjärtsvikt, långt QT-syndrom eller onormalt låga halter av kalium i blodet) eller som får samtidiga läkemedel som ökar exponeringen för mavorixafor och/eller aktiva substanser med känd potential att förlänga QTc-intervallet. Dosreducering (se avsnitt 4.2) eller utsättning av Xolremdi kan krävas.

Patienter utan bekräftade CXCR4-genvarianter

Effekt och säkerhet för Xolremdi har inte fastställts hos patienter med WHIM-syndrom som inte bär på patogena CXCR4-varianter.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om läkemedelsinteraktioner för Xolremdi med potentiella samtidiga läkemedel sammanfattas i tabell 1, tabell 2 och tabell 3.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Tabell 1: Effekten av Xolremdi på andra läkemedel (exempel inkluderar, men är inte begränsade till)

Läkemedel per terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{\max} och C_{\min} ^a	Rekommendation angående samtidig administrering med Xolremdi
<i>CYP2D6-substrat</i>		
t.ex. dextrometorfan, kodein eller tramadol	<i>Dextrometorfan</i> ^b ↑ C_{\max} 6,5-faldigt (5,1 till 8,3) ↑ AUC 9-faldigt (6,5 till 12,3).	Mavorixafor är en CYP2D6-hämmare. Samtidig användning av Xolremdi med läkemedel som är starkt beroende av CYP2D6 för clearance är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Efter utsättning av mavorixafor kan den hämmande effekten på CYP2D6 kvarstå. En utsättningsperiod på cirka 30 dagar (motsvarande 9 halveringstider) ska övervägas innan behandling påbörjas med läkemedel som är starkt beroende av CYP2D6 för clearance.
<i>CYP3A4-substrat</i>		
t.ex. midazolam, alprazolam, everolimus, telitromycin, telaprevir, ceritinib, ribociklib eller atazanavir	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C_{\max} 1,1-faldigt (1,0 till 1,3) ↑ AUC 1,7-faldigt (1,4 till 2,1).	Mavorixafor är en CYP3A4-hämmare. Vid samtidig användning med CYP3A4-substrat, där minimala förändringar i substratkoncentrationen kan leda till allvarliga biverkningar, ska CYP3A4-substratrelaterade biverkningar övervakas mer frekvent.
<i>P-gp-substrat</i>		
digoxin	<i>Digoxin</i> ^c ↑ C_{\max} 1,5-faldigt (1,3 till 1,8) ↑ AUC 1,6-faldigt (1,4 till 1,9)	När Xolremdi används samtidigt med digoxin ska serumkoncentrationerna av digoxin mätas innan samtidig användning av Xolremdi påbörjas, och övervakning av serumkoncentrationerna av digoxin ska fortsätta enligt rekommendationerna i produktresumén för digoxin.
<i>Andra P-gp-substrat</i> t.ex. dabigatranetexilat, edoxaban eller fexofenadin	Interaktion har inte studerats.	När Xolremdi används tillsammans med P-gp-substrat, där minimala förändringar i substratkoncentrationen kan leda till allvarliga biverkningar, ska P-gp-substratrelaterade biverkningar övervakas mer frekvent.

Läkemedel per terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max} och C_{min} ^a	Rekommendation angående samtidig administrering med Xolremdi
OCT2/MATE1-substrat		
metformin	<i>Metformin</i> ^d ↓ C_{max} med 35 % (17 till 49 %) ↓ AUC med 35 % (20 till 47 %)	Övervaka glykemisk kontroll och justera dosen av metformin vid behov. Mavorixafor kan minska medelvärdet av C_{max} och AUC för metformin, vilket kan minska metformins effekt. Mekanismen för denna interaktion är okänd.

^a Alla interaktionsstudier utfördes på friska försökspersoner.

^b Samtidig användning med Xolremdi 400 mg

^c Samtidig användning av en oral engångsdos av en transportörcocktail som innehåller 0,25 mg digoxin med Xolremdi doserat till steady state (400 mg/dag).

^d Samtidig användning av en oral engångsdos av en transportörcocktail som innehåller 10 mg metformin med Xolremdi doserat till steady state (400 mg/dag)

Tabell 2: Effekten av andra läkemedel på Xolremdi (exempel inkluderar, men är inte begränsade till)

Läkemedel per terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C_{max} och C_{min} ^a	Rekommendation angående samtidig administrering med Xolremdi
CYP3A4-inducerare		
t.ex. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, fenobarbital eller johannesört	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Mavorixafor C_{max} ↓ Mavorixafor AUC	Mavorixafor är ett CYP3A4-substrat. Samtidig användning med en stark CYP3A4-inducerare förväntas minska koncentrationen av mavorixafor, vilket kan minska den terapeutiska effekten av Xolremdi. Samtidig användning rekommenderas inte.
Starka eller måttliga CYP3A4-hämmare		
t.ex. itrakonazol, amiodaron, diltiazem, flukonazol, ketokonazol, klaritromycin, erytromycin eller nefazodon	<i>Itrakonazol</i> ^b ↑ Mavorixafor-exponering cirka 2-faldigt <i>Förväntat:</i> ↑ Mavorixafor C_{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor är ett CYP3A4-substrat. Samtidig användning av en stark eller måttlig CYP3A4-hämmare förväntas öka exponeringen för mavorixafor och kan öka risken för biverkningar. Vid samtidig användning med en stark CYP3A4-hämmare ska den dagliga dosen minskas till 200 mg (se avsnitt 4.2). Vid samtidig användning med en måttlig CYP3A4-hämmare ska biverkningar övervakas mer frekvent, och den dagliga dosen ska minskas i steg om 100 mg, <i>om det är kliniskt nödvändigt</i> , men inte till en dos som är lägre än 200 mg (se avsnitt 4.2).

Läkemedel per terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} och C _{min} ^a	Rekommendation angående samtidig administrering med Xolremdi
P-gp-hämmare		
itrakonazol (200 mg), verapamil	<i>Itrakonazol</i> ^b ↑ Mavorixafor-exponering cirka 2-faldigt <i>Förväntat:</i> ↑ Mavorixafor C _{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor är ett P-gp-substrat. När Xolremdi används tillsammans med P-gp-hämmare ska biverkningar av Xolremdi som kan vara förknippade med en ökad exponering för mavorixafor övervakas mer frekvent, och den dagliga dosen av Xolremdi ska minska i steg om 100 mg, om det är kliniskt nödvändigt, men inte till en dos som är lägre än 200 mg (se avsnitt 4.2).

^a Alla interaktionsstudier utfördes på friska försökspersoner.

^b Samtidig användning av Xolremdi 200 mg med 200 mg itrakonazol.

Tabell 3: Interaktion mellan antiarytmika och andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

Läkemedel per terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation angående samtidig administrering med Xolremdi
Antiarytmika (inklusive, men inte begränsat till, amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin och sotalol) Andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (inklusive, men inte begränsat till, klorokin, halofantrin, klaritromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azitromycin, haloperidol, metadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid och intravenöst ondansetron)	Interaktion har inte studerats. Förväntas förlänga QTc-intervallet.	Xolremdi orsakar koncentrationsberoende QTc-förlängning. Samtidig användning av Xolremdi med andra produkter som är förknippade med QTc-förlängning kan leda till en ökning av QTc-intervallet (se avsnitt 4.4 och 5.1). Vid samtidig användning av läkemedel med känd potential att förlänga QTc-intervallet krävs bedömning och övervakning av QTc (se avsnitt 4.2 och 4.4). Om dosreduktion krävs ska den dagliga dosen minska i steg om 100 mg, men inte till en dos som är lägre än 200 mg. Utsättning av Xolremdi kan krävas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Mat

Patienter ska rådas att undvika att äta eller dricka produkter med grapefrukt, eftersom grapefrukt är en stark CYP3A4-hämmare och kan öka risken för biverkningar av Xolremdi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnliga patienter som ägnar sig åt aktiviteter som kan leda till graviditet ska kontrolleras innan behandling med Xolremdi påbörjas. Fertila kvinnliga patienter måste undvika

att bli gravida genom att använda en effektiv preventivmetod (t.ex. dubbla barriärmetoder) under behandling med Xolremdi och under tre veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.4).

Manliga patienter med fertila kvinnliga partners ska använda kondom vid samlag under behandlingen med Xolremdi och i minst tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användningen av mavorixafor hos gravida kvinnor.

Baserat på dess verkningsmekanism kan mavorixafor orsaka fosterskada om det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Xolremdi är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Om exponering för mavorixafor under graviditet har inträffat ska den kvinnliga patienten omedelbart kontakta sin läkare och behandlingen med mavorixafor ska avbrytas.

Amning

Mavorixafor har inte studerats hos ammande kvinnor. Det är okänt om mavorixafor/metaboliter utsöndras i bröstmjölk och i mjölk från djur.

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen under behandlingen och under tre veckor efter den sista dosen eller om man ska avbryta behandling med Xolremdi, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med Xolremdi-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av mavorixafor på fertiliteten hos människa är okänd. Effekten av mavorixafor på manlig eller kvinnlig fertilitet har inte studerats i särskilda reproduktionstoxikologiska studier. Vid kroniska toxicitetsstudier med flergångsdosering observerades förändringar i testiklarna i en studie där behandlingen inleddes hos unga prepubertala hundar. Relevansen av dessa fynd för manliga patienter är inte känd (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xolremdi kan ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever biverkningar i nervsystemet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De säkerhetsdata som beskrivs nedan återspeglar exponeringen hos 38 patienter med WHIM-syndrom som behandlats med mavorixafor, med en behandlingstid från mindre än 6 månader (7 patienter) till 4 år (7 patienter), med en mediantid för exponeringen på 2 år. De vanligaste biverkningarna som observerades, oavsett rapporterad grad, var gastrointestinala biverkningar [illamående (21,1 %), diarré (18,4 %), kräkningar (13,2 %), dyspepsi (10,5 %), buksmärta (10,5 %)], hudutslag (13,2 %) och huvudvärk (10,5 %).

Gastrointestinala effekter kan förekomma efter att Xolremdi har börjat användas. Dessa reaktioner försvinner vanligtvis inom de första 3 månaderna även om Xolremdi fortsätter att användas.

Tabulerad lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med mavorixafor anges nedan i tabell 4. Dessa inkluderade två kliniska prövningar där 38 patienter med WHIM-syndrom behandlades med mavorixafor.

Biverkningarna listas i tabell 4 enligt MedDRA-organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar

Organsystemklass	Oönskad reaktion	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Synkope	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
	Diarré	Mycket vanliga
	Dyspepsi	Mycket vanliga
	Buksmärta	Mycket vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag*	Mycket vanliga
	Torr hud	Vanliga
	Psoriasiform dermatit	Vanliga

*följande gruppering innehåller följande MedDRA-termer:

Hudutslag: hudutslag makulärt, hudutslag kliande och hudutslag papulärt

Pediatrisk population

I den pivotale fas 3-studien X4P-001-103 var 7 av 14 patienter som behandlades med mavorixafor i åldern 12 till < 18 år. Inga patienter i fas 2-studien X4P-001-MKKA var yngre än 18 år.

Säkerhetsprofilen hos patienter i åldern 12 till < 18 år liknade den som observerades hos den totala populationen, inklusive vuxna och ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot eller terapeutisk intervention för att förbättra eliminering av mavorixafor. I händelse av överdosering rekommenderas att behandlingen avbrytas och att symtomatisk stödjande behandling påbörjas enligt klinisk indikation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunostimulantia, andra immunostimulantia, ATC-kod: L03AX24

Verkningsmekanism

Mavorixafor är en CXC-kemokinreceptor 4-antagonist (CXCR4-antagonist) som blockerar bindningen av CXCR4-liganden, stromacellsderiverad faktor-1 α (SDF-1 α)/CXC-kemokinligand 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 spelar en roll för leukocyternas transport och målsökning till och från benmärgsrummet. Funktionsvinstmutationer i CXCR4-receptorgen som förekommer hos patienter med WHIM-syndrom leder till ökad känslighet för CXCL12 och kvarhållande av leukocyter i benmärgen. Mavorixafor hämmar svaret på CXCL12 hos både vildtyp och muterade CXCR4-varianter förknippade med WHIM-syndrom. Behandling med mavorixafor leder till ökad mobilisering av neutrofiler, lymfocyter och monocyter från benmärgen till den perifera cirkulationen.

Farmakodynamisk effekt

Det absoluta antalet neutrofila granulocyter (ANC) och det absoluta lymfocytantalet (ALC) nådde sin topp 4 timmar efter dosering av Xolremdi och återgick till baslinjen inom 24 timmar efter dosering. Vid doser av mavorixafor på 50 mg (0,125 gånger den högsta rekommenderade dosen) till 400 mg en gång dagligen, var högre exponering för mavorixafor vid steady state förknippad med längre genomsnittlig tid (timmar) över ANC-tröskeln (TAT_{ANC}) på 500 celler/ μ l och längre medeltid (timmar) över ALC-tröskeln (TAT_{ALC}) på 1 000 celler/ μ l under en 24-timmarsperiod.

Hjärtats elektrofysiologi

I en QT-studie var den maximala genomsnittliga ökningen av QTc-intervallet 15,6 ms (övre gränsen för 90 %-konfidensintervallet = 19,8 ms) efter administrering av Xolremdi 800 mg (2 gånger den högsta rekommenderade dosen) hos friska frivilliga. Se avsnitt 4.4.

Klinisk effekt och säkerhet

Xolremdi utvärderades i två kliniska studier. Studie X4P-001-103 (nedan kallad studie 1) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterpivåstudie i fas 3 på vuxna och ungdomar (12 år och äldre) med WHIM-syndrom. Studie X4P-001-MKKA (nedan kallad studie 2) var en stödande öppen fas 2-studie på vuxna patienter med WHIM-syndrom.

Fas 3-studie (pivå)

Effekten av Xolremdi hos vuxna och ungdomar i åldern 12 till < 18 år med WHIM-syndrom utvärderades under den 52 veckor långa, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade perioden av studie 1. Alla patienter som deltog i studien hade en genotypbekräftad variant av CXCR4 som överensstämde med WHIM-syndrom och ett bekräftat $ANC \leq 400$ celler/ μ l. Mavorixafor 400 mg administrerades oralt en gång dagligen till vuxna och ungdomar som vägde > 50 kg och 200 mg en gång dagligen till ungdomar som vägde ≤ 50 kg. Patienterna fick fortsätta (men inte påbörja) immunoglobulinbehandling med samma dos. Användning av andra CXCR4-antagonister eller granulocytstimulerande faktor (G-CSF) var inte tillåtet.

Trettioen patienter randomiserades 1:1 till att få antingen placebo (n = 17) eller mavorixafor (n = 14) en gång dagligen under 52 veckor. Patienternas demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen visas i tabell 5.

Tabell 5: Demografi och karakteristika vid baslinjen hos patienter med WHIM-syndrom (studie 1)

Demografi och sjukdomskaraktäristika	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Demografi		
Ålder (år) medelvärde (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Åldersgrupp, n (%)	–	–
12 till < 18 år	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 år	7 (50,0)	9 (52,9)

Demografi och sjukdomskaraktäristika	Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
Kön, n (%)	–	–
Man	5 (35,7)	8 (47,1)
Kvinna	9 (64,3)	9 (52,9)
Etnicitet, n (%)	–	–
Vit	13 (93)	16 (94)
Asiat	0	1 (6)
Övriga	1 (7)	0
Sjukdomskaraktäristika		
Användning av Ig vid baslinjen, n (%)	–	–
Ja	6 (42,9)	8 (47,1)
Medelvärde för absolut antal neutrofila granulocyter vid baslinjen (ANC) (celler/ μ l) medelvärde (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Medelvärde för absolut lymfocytantal vid baslinjen (ALC) (celler/ μ l) medelvärde (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Förkortningar: SD = standardavvikelse; Ig = immunglobuliner

Obs! Procentsatserna beräknas utifrån antalet patienter med varje karaktäristika som nämnare.

Det primära effektmåttet var förbättring av ANC mätt som den genomsnittliga tiden (timmar) över ANC-tröskeln (TAT_{ANC}) på 500 celler/ μ l, vilket bedömdes under en 24-timmarsperiod 4 gånger under studien (var 3:e månad i 12 månader). Under 52-veckorsperioden var TAT_{ANC} statistiskt signifikant högre hos patienter som behandlades med mavorixafor jämfört med placebo. Se tabell 6 och bild 1.

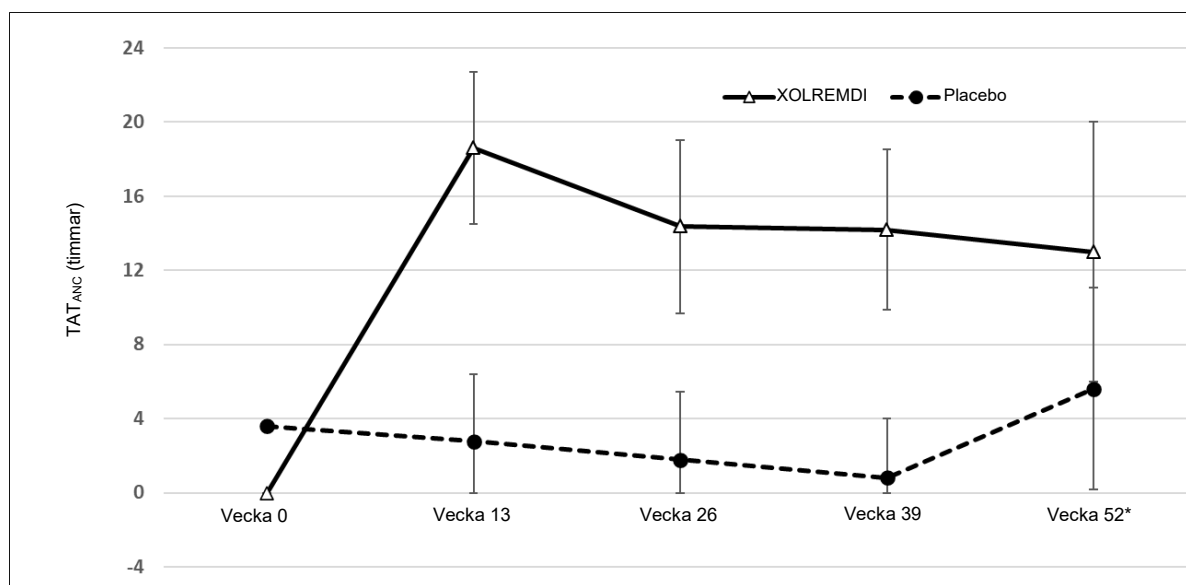
Tabell 6: Genomsnittlig tid (timmar) över ANC-tröskelvärdet (TAT_{ANC}) i studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ANC} (timmar)				
Baslinje	Medelvärde (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Övergripande MMRM-resultat	LS-medelvärde (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	LS-medelvärde 95 % KI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)	
	Skillnad mot placebo:			
	LS genomsnittlig skillnad (SE)	12,30 (2,5)	–	
	LS genomsnittlig skillnad 95 % KI	(7,2, 17,4)	–	
	P-värde ¹	< 0,0001	–	

Förkortningar: ANC = absolut antal neutrofila granulocyter; KI = konfidensintervall; LS = minsta kvadratmetoden; MMRM = upprepade mätningar med blandad modell; SD = standardavvikelse; SE = standardfel; TAT = tid över tröskelvärdet 500 celler/ μ l.

[1] Resultaten baseras på en MMRM-analys med tid över tröskelvärdet som beroende variabel; behandling, besök (vecka 13, 26, 39 och 52), behandling \times besök, Ig-användning (randomiseringsstrata) och tid över tröskelvärdet vid baslinjen som kovariater; och patient som upprepade slumpmässig effekt.

Bild 1: TAT_{ANC} över tid (timmar) (LS-medelvärde ± 95 % KI) per behandlingsgrupp (studie 1)



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

Förkortningar: ANC = absolut antal neutrofila granulocyter; KI = konfidensintervall; LS = minsta kvadratmetoden; TAT = total tid (timmar) över tröskelvärdet (500 celler/ μ l) under 24 timmar.

*Vid vecka 52 fick 3 av 17 placebopatienter mavorixafor före sin TAT-mätning när de gick in i den öppna perioden av studien. En mavorixaforpatient tog inte mavorixafor. Alla data ingick i ITT-analysen.

Det viktigaste sekundära effektmåttet var förbättring av ALC mätt som genomsnittlig tid (timmar) över ALC-tröskelvärdet (TAT_{ALC}) på 1 000 celler/ μ l under en 24-timmarsperiod. Under 52-veckorsperioden var TAT_{ALC} statistiskt signifikant högre hos patienter som behandlades med mavorixafor jämfört med placebo. Se tabell 7.

Tabell 7: Genomsnittlig tid (timmar) över ALC-tröskelvärdet (TAT_{ALC}) i studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ALC} (timmar)				
Baslinje	Medelvärde (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)	
Övergripande MMRM-resultat	LS-medelvärde (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)	
	LS-medelvärde 95 % KI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)	
	Skillnad mot placebo:			
	LS genomsnittlig skillnad (SE)	11,3 (1,80)	–	
	LS genomsnittlig skillnad 95 % KI	(7,5, 15,0)	–	
	P-värde ¹	< 0,0001	–	

Förkortningar: ALC = absolut lymfocytantal; KI = konfidensintervall; LS = minsta antal neutrofila granulocyter; MMRM = upprepade mätningar med blandad modell; SD = standardavvikelse; SE = standardfel; TAT = tid över tröskelvärdet 1 000 celler/ μ l.

^[1] Resultaten baseras på en MMRM-analys med tid över tröskelvärdet som beroende variabel; behandling, besök (vecka 13, 26, 39 och 52), behandling \times besök, Ig-användning (randomiseringsstrata) och tid över tröskelvärdet vid baslinjen som kovariater; och patient som upprepad slumpmässig effekt.

Effekten av mavorixafor utvärderades ytterligare utifrån total infektionspoäng och total förändringspoäng för vårtor. Under den 52 veckor långa behandlingsperioden var den svårighetsviktade totala infektionspoängen numeriskt lägre hos patienter som behandlades med mavorixafor [LS-medelvärde (SE) 7,41 (2,805)] jämfört med patienter som behandlades med placebo [LS-medelvärde (SE) 12,27 (2,443)] med en genomsnittlig skillnad på -4,85 [95 % KI (-12,57, 2,86)]. På samma sätt var den årliga infektionsfrekvensen numeriskt lägre hos patienter som behandlades med mavorixafor [LS-medelvärde (SE) 1,7 (0,5)] jämfört med patienter som behandlades med placebo

[LS-medelvärde (SE) 4,2 (0,7)] med en frekvenskvot på 0,417 [95 % KI (0,220, 0,789)]. Det fanns ingen skillnad i total förändringspoäng för vårtor mellan behandlingsarmarna för mavorixafor och placebo under 52-veckorsperioden.

Fas 2-studie (stödjande)

I en öppen fas 2-studie (studie 2) på 8 vuxna patienter med WHIM-syndrom utvärderades farmakodynamiken för mavorixafor över dosintervallet 50 till 400 mg administrerat oralt en gång dagligen. Doser på 300 till 400 mg gav en ihållande ökning av ANC \geq 600 celler/ μ l och ALC \geq 1 000 celler/ μ l.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xolremdi för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av WHIM-syndrom (vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Övrig information

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för mavorixafor presenteras som geometriskt medelvärde (CV %) hos vuxna med WHIM-syndrom om inget annat anges. C_{\max} för mavorixafor vid steady state är 3 304 (58,6 %) ng/ml och AUC från 0 till 24 timmar (AUC_{0-24h}) är 13 970 (58,4 %) ng \times h/ml efter 400 mg en gång dagligen.

Absorption

Mediantid (intervall) till C_{\max} (t_{\max}) för mavorixafor är 2,8 timmar (1,9 till 4 timmar) vid den högsta godkända rekommenderade dosen.

Effekt av livsmedel

Måltid med hög fetthalt: C_{\max} för mavorixafor minskade med 66 % och AUC minskade med 55 % efter administrering av Xolremdi 400 mg i engångsdos med en måltid med hög fetthalt (1 000 kalorier, 50 % fett) till friska försökspersoner.

Måltid med låg fetthalt: C_{\max} för mavorixafor minskade med 55 % och AUC minskade med 51 % efter administrering av Xolremdi 400 mg i engångsdos med en måltid med låg fetthalt (500 kalorier, 25 % fett) till friska försökspersoner. Dessutom observerades 14 % högre C_{\max} för mavorixafor och 18 % lägre AUC efter administrering av en engångsdos av Xolremdi 400 mg med en måltid med låg fetthalt till friska försökspersoner efter fasta under natten jämfört med fasta i ytterligare 4 timmar efter Xolremdi-dosen (se avsnitt 4.2).

Distribution

Distributionsvolymen för mavorixafor är 120 l/kg. Mavorixafor är > 93 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*.

Metabolism

CYP3A4 och, i mindre utsträckning, CYP2D6 är primärt ansvariga för metabolismen av mavorixafor.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för mavorixafor var 82 timmar med en skenbar clearance på 62 l/h efter engångsdosering av Xolremdi 400 mg hos friska försökspersoner. Mavorixafor uppvisar åtminstone delvis icke-linjär skenbar clearance; detta är dock inte kliniskt signifikant vid den godkända rekommenderade dosen.

Efter en oral engångsdos av radioaktivt märkt mavorixafor återfanns 74,2 % av den administrerade dosen, varav 61,0 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i feces och 13,2 % (3 % oförändrad) återfanns i urinen under den 240 timmar långa insamlingsperioden hos friska försökspersoner.

Linjäritet/icke-linjäritet

Mavorixafor uppvisar icke-linjär farmakokinetik med mer än dosproportionella öknings av C_{max} och AUC_{0-24h} över ett dosintervall på 50 mg (0,125 gånger den rekommenderade dosen) till 400 mg. Steady state för mavorixafor uppnås efter cirka 9 till 12 dagar hos friska försökspersoner med den högsta godkända rekommenderade dosen.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

I studie 2 förblev de genomsnittliga ANC-nivåerna för doserna 50 till 200 mg i allmänhet under tröskelvärdet för klinisk nytta på 500 celler/ μ l under doseringsintervallet på 24 timmar. För 300 mg och 400 mg steg de genomsnittliga ANC-nivåerna över tröskelvärdet cirka 1 timme efter dosering och förblev över eller vid tröskelvärdet under hela doseringsintervallet. En mavorixafordos på 300/400 mg dagligen krävdes för att uppnå $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l och $AUC_{ALC} \geq 1\ 000/\mu$ l.

Studier av läkemedelsinteraktioner

För information om läkemedelsinteraktioner med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

Andra läkemedel: Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för koffein (CYP1A2-substrat), losartan (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), furosemid (OAT1- och OAT3-substrat) och orala preventivmedel observerades efter samtidig användning med mavorixafor.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Mavorixafor metaboliseras av levern. Effekten av måttligt till svårt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för mavorixafor har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Renal nedsättning

Renal clearance är en mindre viktig utsöndringsväg för mavorixafor.

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för mavorixafor observerades vid mild till måttlig renal nedsättning (CL_{cr} 30 ml/min till mindre än 90 ml/min). Farmakokinetiken för mavorixafor har inte studerats hos försökspersoner med kraftig renal nedsättning eller renal sjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2).

Äldre

I kliniska studier av Xolremdi på patienter med WHIM-syndrom var 2 (5 %) av patienterna 65 år eller äldre, och ingen patient var 75 år eller äldre. De kliniska studierna omfattade inte tillräckligt många patienter i åldern 65 år och äldre för att avgöra om de svarar annorlunda än yngre patienter.

Etnicitet

Effekten av etnicitet på den systemiska exponeringen för mavorixafor är okänd.

Kön

Effekten av kön på den systemiska exponeringen för mavorixafor är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar liknande klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans: testikeltoxicitet, levertoxicitet, retinal degeneration och atrofi.

Gentoxicitet

Mavorixafor var inte gentoxiskt i ett bakteriellt omvänt mutationstest *in vitro* (Ames test), i ett kromosomaberrationstest på odlade humana lymfocyter *in vitro*, eller i ett mikrokärntest på benmärg från råttor *in vivo*.

Fortplantningstoxicitet

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med mavorixafor för att utvärdera effekterna på reproduktion och embryofetal utveckling. CXCR4/SDF-1-signalering spelar en viktig roll i däggdjurs embryofetala utveckling och placentautveckling. Hos möss är CXCR4-/knockout embryodödligt och orsakar flera utvecklingstoxiska effekter, framför allt i det hematopoetiska och kardiovaskulära systemet och i nervsystemet. CXCR4/SDF-1-nivåerna har också en nyckelroll när det gäller att stimulera trofoblasternas proliferation och differentiering som är nödvändiga för att placentan ska växa och fungera på rätt sätt hos människor. Baserat på dess verkningsmekanism kan Xolremdi orsaka fosterskada när det administreras till en gravid kvinna.

Effekten av mavorixafor på manlig eller kvinnlig fertilitet har inte studerats i särskilda reproduktionstoxikologiska studier.

I en 39-veckorsstudie med initiering av behandling hos unga prepubertala hundar observerades testikelförändringar i form av degeneration/atrofi av sädeskanaler, inklusive minskning av spermatogoniala stamceller vid exponeringsnivåer som motsvarar den mänskliga exponeringen vid MRHD. Liknande förändringar observerades inte i en 13-veckors hundstudie på könsmogna hanhundar eller i en 26-veckors hundstudie på unga hundar som täckte pubertetsperioden. Den mekanism genom vilken mavorixafor kan utöva denna effekt är okänd, men ett samband med den farmakologiska verkan för mavorixafor kan inte uteslutas. Det finns inga data om återhämtning för denna effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kalciumvätefosfatdihydrat (E3431(ii))
Cellulosa, mikrokristallin (E460(i))
Natriumlaurilsulfat
Natriumstearylfumarat

Kapselskal

Indigotin (E132)
Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Ammoniaklösning, koncentrerad (E527)
Svart järnoxid (E172)
Isopropylalkohol
n-butylalkohol
Propylenglykol (E1520)
Shellacklösning i etanol (E904)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet av burken: 45 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rund vit burk av högdensitetspolyetylen med 38 mm barnskyddande skruvlock med etikett. Varje burk innehåller ett torkmedel placerat mellan rayonvadden och locket.

Förpackningar med 60, 90 eller 120 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Xolremdi lanseras i varje medlemsland måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedel, distributionssätt och andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att minska den potentiella risken för embryofetal toxicitet i samband med Xolremdi.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Xolremdi i respektive medlemsland där Xolremdi marknadsförs har tillgång till/tillhandahålls följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla patienter/vårdgivare som förväntas använda Xolremdi i respektive medlemsland där Xolremdi marknadsförs tillhandahålls följande utbildningspaket:

- Patientkort

Utbildningsmaterial för läkare:

- Produktresumé
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- **Guide för hälso- och sjukvårdspersonal**
 - Xolremdi kan orsaka embryofetal skada när det administreras till en gravid kvinna.
 - Xolremdi är kontraindicerat hos gravida kvinnor.
 - Graviditetsstatus hos fertila kvinnliga patienter som ägnar sig åt aktiviteter som kan leda till graviditet ska kontrolleras innan behandling med Xolremdi påbörjas.
 - Fertila kvinnliga patienter måste undvika att bli gravida genom att använda en effektiv preventivmetod (t.ex. dubbla barriärmetoder) under behandling med Xolremdi och under tre veckor efter den sista dosen.
 - Manliga patienter med fertila kvinnliga partners ska använda kondom vid samlag under behandlingen med Xolremdi och i minst tre veckor efter avslutad behandling.
 - Behandlingen med Xolremdi ska avbrytas om en patient planerar att bli gravid eller har blivit gravid.
 - Ett patientkort ingår i produktförpackningen och hälso- och sjukvårdspersonal ska informera varje fertil kvinnlig patient och varje manlig patient med en fertil kvinnlig partner, innan behandlingen påbörjas, om syftet med och vikten av kortet.
 - Lämpliga åtgärder ska vidtas om en graviditet upptäcks och patienten ska få lämplig rådgivning om möjliga åtgärder av en specialist.

Informationspaket till patienter:

- Bipacksedel
- Patientkort
- **Patientkort:**
 - Varning om att inte ta Xolremdi under graviditet. Xolremdi utgör en potentiell risk för ditt ofödda barn.
 - Instruktion till fertila kvinnor om att använda mycket effektiva preventivmetoder (t.ex. dubbla barriärmetoder) under behandling med Xolremdi och under tre veckor efter den sista dosen.
 - Instruktion till manliga patienter om att använda effektiva preventivmetoder vid samlag med en fertil kvinnlig partner under behandlingen med Xolremdi och i minst tre veckor efter den sista dosen.
 - Uppmaning att omedelbart kontakta relevant hälso- och sjukvårdspersonal om graviditet misstänks.
 - Uppmaning att läsa bipacksedeln för att få ytterligare information och vägledning.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att undersöka den långsiktiga säkerheten och effekten av mavorixafor vid behandling av WHIM-syndrom (vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis) för att öka antalet cirkulerande mogna neutrofiler och lymfocyter hos patienter som är 12 år eller äldre, ska MAH genomföra och lämna in resultaten av en icke-interventionell studie baserad på ett register över patienter som samlar in både säkerhets- och effektmått.</p>	<p>Årligen (inom ramen för den årliga omprövningen)</p>
<p>För att säkerställa adekvat övervakning av säkerhet och effekt för mavorixafor hos patienter 12 år och äldre för behandling av WHIM-syndrom (vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis) med målet att öka antalet cirkulerande mogna neutrofiler och lymfocyter, ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla årliga uppdateringar av all ny information om säkerhet och effekt för mavorixafor.</p>	<p>Årligen (inom ramen för den årliga omprövningen)</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xolremdi 100 mg hårda kapslar
mavorixafor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 100 mg mavorixafor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

60 hårda kapslar
90 hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd inom 45 dagar efter öppnande.
Öppningsdatum:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2017/001 60 hårda kapslar
EU/1/26/2017/002 90 hårda kapslar
EU/1/26/2017/003 120 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xolremdi

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xolremdi 100 mg hårda kapslar
mavorixafor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 100 mg mavorixafor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

60 hårda kapslar
90 hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd inom 45 dagar efter öppnande.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2017/001 60 hårda kapslar
EU/1/26/2017/002 90 hårda kapslar
EU/1/26/2017/003 120 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PATIENTKORTET

Patientkort för Xolremdi (mavorixafor)

GRAVIDITET OCH PREVENTIVMEDEL

Det här kortet innehåller viktig information om Xolremdi.

- Ta inte Xolremdi om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, eftersom det kan skada ditt ofödda barn.
- Om du kan bli gravid måste du använda mycket effektiva preventivmedel (t.ex. dubbla barriärmetoder) medan du tar Xolremdi och i tre veckor efter din sista dos.
- Om du är en manlig patient och din partner kan bli gravid måste du använda kondom medan du tar Xolremdi och i tre veckor efter din sista dos.
- Om du eller din partner misstänker en graviditet måste du omedelbart kontakta läkaren.

Läs också bipacksedeln noga eftersom den innehåller viktig information.

Prata med läkaren om du har några frågor om Xolremdi.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xolremdi 100 mg hårda kapslar mavorixafor

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal. Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- I förpackningen finns ett patientkort som du ska läsa noga.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xolremdi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xolremdi
3. Hur du tar Xolremdi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xolremdi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xolremdi är och vad det används för

Xolremdi innehåller den aktiva substansen mavorixafor. Mavorixafor tillhör en grupp läkemedel som kallas andra immunstimulerande medel.

Xolremdi används för att behandla WHIM-syndrom (vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis) hos patienter som är 12 år och äldre.

Hypogammaglobulinemi är ett tillstånd där nivån av antikroppar är låg. Myelokatexis är ett tillstånd där kroppen misslyckas med att frisätta mogna blodkroppar från benmärgen.

WHIM-syndrom är en ärftlig sjukdom som orsakas av mutationer (förändringar) i en persons gener som påverkar immunförsvaret och gör det svårare för kroppen att bekämpa infektioner. Xolremdi ges till patienter med WHIM-syndrom som orsakas av en förändring i genen *CXCR4*.

Den aktiva substansen i Xolremdi, mavorixafor, verkar genom att öka förflyttningen av immunceller från benmärgen till blodet. Det ökade antalet immunceller i blodet minskar infektionsrisken hos patienter med WHIM-syndrom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xolremdi

Ta inte Xolremdi:

- om du är allergisk mot mavorixafor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid

- om du tar några läkemedel som bryts ned i kroppen av ett leverenzym (protein) som kallas CYP2D6, t.ex. läkemedel för att:
 - o lindra hosta (t.ex. kodein eller dextrometorfan)
 - o behandla smärta (t.ex. kodein eller tramadol).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xolremdi om:

- du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn
- du har riskfaktorer för QTc-förlängning (onormal elektrisk aktivitet i hjärtat som påverkar dess rytm), t.ex:
 - o onormalt låga halter av kalium i blodet (hypokalemi)
 - o hjärtsvikt (när hjärtat inte pumpar blod så bra som det borde)
 - o långt QT-syndrom (en hjärtrytm som orsakar snabba, kaotiska hjärtslag), eller om du tar läkemedel som kan orsaka QTc-förlängning eller som ökar nivåerna av Xolremdi i blodet (se ”Andra läkemedel och Xolremdi”).

Detta kan öka risken för allvarliga biverkningar som påverkar hjärtats elektriska aktivitet, såsom Torsades de Pointes (onormal elektrisk aktivitet i hjärtat med livshotande rytmrubbningar), allvarliga arytmier (onormala eller oregelbundna hjärtslag) och plötsligt dödsfall. I sådana fall kommer läkaren att korrigera alla modifierbara riskfaktorer för QTc-förlängning och kontrollera hjärtats elektriska aktivitet före och under behandlingen med Xolremdi och kan besluta att ge dig en lägre dos eller avråda dig från att ta Xolremdi.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år. Det har inte studerats hos dessa patienter.

Ge inte läkemedlet till barn mellan 2 och 11 år, eftersom det inte är känt om det är säkert. Ge inte läkemedlet till barn under 2 år eftersom det kan påverka barnets utveckling.

Andra läkemedel och Xolremdi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel och kosttillskott **ska inte tas tillsammans med Xolremdi** eftersom de kan minska effekten av Xolremdi genom att minska mängden Xolremdi i blodet. Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar Xolremdi om du tar något av följande läkemedel för att:

- behandla lindrig oro och lätt nedstämdhet (**johannesört**)
- behandla cancer (t.ex. **apalutamin, enzalutamid** eller **mitotan**)
- behandla anfall och andra tillstånd (t.ex. **karbamazepin, fenytoin** eller **fenobarbital**)
- behandla infektioner (**rifampicin**, endast när det används i ≥ 5 dagar).

Följande läkemedel kan öka risken för biverkningar av Xolremdi genom att öka mängden Xolremdi i blodet:

- läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (t.ex. **flukonazol, itrakonazol** eller **ketokonazol**)
- antibiotika som används för att behandla bakteriella infektioner (t.ex. **klaritromycin**, eller **erytromycin**)
- läkemedel som används för att behandla depression (t.ex. **nefazodon**)
- läkemedel som används för att behandla hjärtsjukdomar (t.ex. **amiodaron, diltiazem**, eller **verapamil**).

Xolremdi kan öka risken för biverkningar av följande läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet:

- läkemedel som används för att lindra allergier (t.ex. **fexofenadin**)
- läkemedel som används för att behandla blodsjukdomar (t.ex. **dabigatran etexilate** eller **edoxaban**)
- läkemedel för behandling av virusinfektioner (t.ex. **telaprevir**)

- läkemedel som används för att behandla HIV-infektion och AIDS (t.ex. **atazanavir**)
- läkemedel för behandling av cancer (t.ex. **ribociclib**, **ceritinib** eller **everolimus**)
- antibiotika som används för att behandla bakteriella infektioner (t.ex. **telitromycin**)
- läkemedel för behandling av ångest eller sömnstörningar (t.ex. **midazolam** eller **alprazolam**)
- ett läkemedel som används för att behandla en hjärtsjukdom (**digoxin**).

Xolremdi kan minska effekten av följande läkemedel genom att minska mängden av det i blodet:

- **metformin**, ett läkemedel som används för att behandla diabetes.

Följande läkemedel kan öka risken för allvarliga biverkningar som påverkar hjärtats elektriska aktivitet om de tas tillsammans med Xolremdi:

- läkemedel som används för att behandla oregelbundna hjärtslag (t.ex. **amiodaron**, **disopyramid**, **prokainamid**).
- andra läkemedel som påverkar hjärtats elektriska aktivitet (t.ex. **klorokin**, **halofantrin**, **klaritromycin**, **ciprofloxacin**, **levofloxacin**, **azitromycin**, **haloperidol**, **metadon**, **moxifloxacin**, **bepridil**, **pimozid** och **intravenöst ondansetron**).

Berätta för läkare eller apotekspersonal om du tar något av ovanstående läkemedel, innan du tar Xolremdi.

Xolremdi med mat och dryck

Du bör undvika att äta eller dricka produkter med grapefrukt, eftersom grapefrukt kan öka risken för biverkningar av Xolremdi.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid eftersom det förväntas vara skadligt för ett ofött barn. Du ska ha ett negativt graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.

Det finns få eller inga uppgifter om dess användning under graviditet. Baserat på hur det fungerar kan detta läkemedel skada ditt ofödda barn.

Kvinnliga och manliga preventivmedel

I förpackningen med Xolremdi finns ett patientkort som du ska läsa noga.

Om du är en kvinna som kan bli gravid måste du använda ett mycket effektivt preventivmedel (t.ex. dubbla barriärmetoder (preventivmedel) som kondom och pessar) under behandlingen med Xolremdi och i tre veckor efter den sista dosen. Läkaren kan ge dig råd om lämpliga preventivmetoder. Om du blir gravid under behandlingen ska du genast tala om det för läkaren.

Om du är man måste du använda kondom när du har samlag med en kvinnlig partner som kan bli gravid medan du tar Xolremdi och i tre veckor efter den sista dosen. Du måste berätta för läkaren om din kvinnliga partner blir gravid.

Amning

Xolremdi har inte undersökts hos ammande kvinnor. Det är inte känt om Xolremdi passerar över i bröstmjölk. En risk för barnet kan inte uteslutas.

Om du ammar eller planerar att amma ska du fråga läkare om råd innan du tar detta läkemedel. Läkaren kommer att diskutera de potentiella riskerna med behandling med Xolremdi när du ammar.

Fertilitet

Det finns inga data från människa om Xolremdis effekt på fertiliteten hos män eller kvinnor. Baserat på djurstudier kan Xolremdi minska fertiliteten hos män. Du bör diskutera med läkaren innan du påbörjar behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Xolremdi kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Om du upplever yrsel eller svimning ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän du känner dig bättre.

Xolremdi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Xolremdi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Xolremdi är:

- För patienter som väger **mer än 50 kg**: 400 mg (fyra kapslar à 100 mg) sväljes minst 30 minuter före frukost på fastande mage efter en natts fasta.
- För patienter som väger **mindre än eller lika med 50 kg**: 300 mg (tre kapslar à 100 mg) sväljes minst 30 minuter före frukost på fastande mage efter en natts fasta.

Läkaren kan säga åt dig att ta en lägre dos om du tar andra läkemedel som kan orsaka allvarliga biverkningar när de tas tillsammans med Xolremdi.

Xolremdi-kapslar ska sväljas hela och får inte öppnas, brytas eller tuggas.

Användning för barn och ungdomar

Xolremdi är avsett för patienter i åldern 12 år och äldre.

Ge inte detta läkemedel till barn mellan 2 och 11 år, eftersom det inte är känt om det är säkert.

Ge inte detta läkemedel till barn under 2 år eftersom det kan påverka barnets utveckling.

Om du har tagit för stor mängd av Xolremdi

Om du av misstag har fått i dig för stor mängd Xolremdi, sluta ta detta läkemedel och tala genast om det för läkaren.

Om du har glömt att ta Xolremdi

Om du har glömt att ta detta läkemedel på morgonen ska du hoppa över dagens dos och ta nästa dos följande morgon som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Xolremdi

Läkaren ska avgöra hur länge du ska ta Xolremdi och när behandlingen kan avbrytas. Sluta inte att ta ditt läkemedel förrän läkaren råder dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan påverka mer än 1 av 10 personer)

- Sjukdomskänsla (illamående)
- Buksmäta (magsmäta)
- Matsmältningsstörning (dyspepsi)
- Diarré
- Kräkningar
- Huvudvärk
- Hudutslag, inklusive utslag med små, platta, missfärgade fläckar (makulärt hudutslag), kliande hudutslag (pruritiskt hudutslag) och hudutslag med små, upphöjda bulor (papulärt hudutslag)

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Yrsel
- Svimning (synkope)
- Näsblödning (epistaxis)
- Torr hud
- Röda, fjällande fläckar på huden, åtföljda av klåda och obehag (psoriasiform dermatit)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xolremdi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Efter första öppnandet av burken ska läkemedlet användas inom 45 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mavorixafor. Varje hård kapsel innehåller 100 mg mavorixafor.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselns innehåll: kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551), kroskarmellosnatrium (E468), kalciumvätefosfatdihydrat (E3431(ii)), cellulosa, mikrokristallin (E460(i)), natriumlaurilsulfat och natriumstearylfumarat. Se avsnitt 2, ”Xolremdi innehåller natrium”.
Kapselskal: indigotin (E132), gelatin (E441) och titandioxid (E171).
Tryckfärg: ammoniaklösning, koncentrerad (E527), svart järnoxid (E172), isopropylalkohol, n-butylalkohol, propylenglykol (E1520) och shellacklösning i etanol (E904).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xolremdi 100 mg levereras som en ogenomskinlig vit, hård kapsel (kapsel) med en ljusblå överdel. Den vita underdelen är märkt med ”100 mg” i svart bläck och den ljusblå överdelen är märkt med ”MX4” i svart bläck.

Xolremdi är förpackat i en rund vit burk av högdensitetspolyeten med barnskyddande skruvlock med integrerat torkmedel och etikett. Burken innehåller 60, 90 eller 120 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.