

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xolremdi 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Mavorixafor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Undurchsichtige Hartgelatine kapseln der Größe 1 (Länge ca. 19,4 mm) mit weißem Körper und hellblauer Kappe. Auf dem weißen Kapselkörper ist mit schwarzer Tinte „100 mg“ aufgedruckt, auf der hellblauen Kapselkappe ist mit schwarzer Tinte „MX4“ aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xolremdi wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung des WHIM-Syndroms (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen und Myelokathexis) zur Erhöhung der Anzahl zirkulierender reifer Neutrophilen und Lymphozyten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung im Bereich der Diagnose oder Behandlung von Immundefekten eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt:

- Körpergewicht über 50 kg: 400 mg (vier Kapseln zu 100 mg) einmal täglich oral auf nüchternen Magen nach Nahrungskarenz über Nacht und mindestens 30 Minuten vor dem Essen
- Körpergewicht 50 kg oder weniger: 300 mg (drei Kapseln zu 100 mg) einmal täglich oral auf nüchternen Magen nach Nahrungskarenz über Nacht und mindestens 30 Minuten vor dem Essen.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte die nächste Dosis wie geplant eingenommen werden. Der Patient sollte nicht die doppelte Dosis einnehmen, um eine versäumte Dosis auszugleichen.

Dosisanpassungen

Gleichzeitige Anwendung von Xolremdi mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor, sollte die Tagesdosis auf 200 mg reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem mittelstarken CYP3A4-Inhibitor, sollten Nebenwirkungen von Xolremdi, die mit einem Anstieg der Mavorixafor-Exposition verbunden sein können, häufiger überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5), und die Tagesdosis von Xolremdi sollte in Schritten von jeweils 100 mg reduziert werden, soweit dies klinisch erforderlich ist, jedoch nicht auf eine Dosis von weniger als 200 mg.

Gleichzeitige Anwendung von Xolremdi mit P-gp-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem P-gp-Inhibitor, sollten Nebenwirkungen von Xolremdi, die mit einem Anstieg der Mavorixafor-Exposition verbunden sein können, häufiger überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5), und die Tagesdosis von Xolremdi sollte in Schritten von jeweils 100 mg reduziert werden, soweit dies klinisch erforderlich ist, jedoch nicht auf eine Dosis von weniger als 200 mg.

Besondere Patientengruppen

Risiko einer QTc-Verlängerung

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung und/oder bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern können, ist eine Beurteilung und Überwachung des QTc-Intervalls erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Tagesdosis in Schritten von jeweils 100 mg reduziert werden, jedoch nicht auf eine Dosis von weniger als 200 mg. Eventuell muss Xolremdi abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten im Alter ab 65 Jahren vor.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolremdi sind bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15 bis weniger als 30 ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance weniger als 15 ml/min) nicht erwiesen. Es wird nicht empfohlen, Xolremdi bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder terminaler Nierenerkrankung anzuwenden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, einschließlich Patienten mit leichter bis mittelstarker Beeinträchtigung der Nierenfunktion, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolremdi sind bei Patienten mit mittelstarker bis starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score ≥ 7) nicht erwiesen. Xolremdi wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit mittelstarker bis starker Beeinträchtigung der Leberfunktion empfohlen. Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xolremdi bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Xolremdi darf bei Kindern im Alter von < 2 Jahren nicht angewendet werden, da eine Exposition gegenüber Mavorixafor Entwicklungsstörungen verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Xolremdi ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Kapsel sollte auf nüchternen Magen nach Nahrungskarenz über Nacht und mindestens 30 Minuten vor dem Essen eingenommen werden. Siehe Abschnitt 5.2.

Die Kapseln sollten im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden, um die Wirksamkeit und Stabilität des Arzneimittels zu gewährleisten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP2D6 abhängig ist (z. B. Dextromethorphan, Codein, Tramadol) (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reproduktionstoxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Mavorixafor bei Anwendung während der Schwangerschaft den Fötus schädigen (siehe Abschnitte 4.3, 4.6 und 5.3).

Vor Beginn der Behandlung mit Xolremdi ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind bzw. schwanger werden könnten, ein negativer Schwangerschaftstest einzuholen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. eine Doppel-Barrieremethode) anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Xolremdi und für mindestens drei Wochen nach Beendigung der Behandlung beim Geschlechtsverkehr Kondome verwenden.

Wenn während der Schwangerschaft eine Exposition gegenüber Mavorixafor stattgefunden hat, sollte die Patientin umgehend Kontakt mit ihrem Arzt aufnehmen und die Behandlung mit Mavorixafor sollte abgesetzt werden.

Um Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten bei der Minimierung des potenziellen Risikos einer embryo-fetalen Toxizität zu unterstützen, wird ein Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe verteilt, die in der Behandlung des WHIM-Syndroms erfahren sind, und eine Patientenkarte in der Arzneimittelverpackung bereitgestellt.

QTc-Verlängerung

Mavorixafor verursacht eine konzentrationsabhängige QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von Xolremdi mit anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, kann zu einem stärkeren Anstieg des QTc-Intervalls und zu Nebenwirkungen führen, die mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls verbunden sind, einschließlich Torsade de Pointes, anderer schwerer Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Tod.

Alle veränderbaren Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung sollten behoben werden, und bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung (z. B. Herzinsuffizienz, Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie) oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die die Exposition gegenüber

Mavorixafor erhöhen, und/oder Wirkstoffe mit bekanntem Potenzial zur Verlängerung des QTc-Intervalls, sollte das QTc-Intervall zu Beginn der Behandlung bestimmt und während der Behandlung entsprechend dem klinischen Bedarf überwacht werden. Möglicherweise ist eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2) oder das Absetzen von Xolremdi erforderlich.

Patienten ohne bestätigte CXCR4-Genvarianten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xolremdi wurden bei Patienten mit WHIM-Syndrom, die keine pathogenen CXCR4-Varianten aufweisen, nicht nachgewiesen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Angaben zu Wechselwirkungen von Xolremdi mit möglichen Begleitmedikamenten sind in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 zusammengefasst.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 1: Wirkung von Xolremdi auf andere Arzneimittel (Beispiele sind unter anderem)

Arzneimittel nach Therapiefeldern	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} , C_{min} ^a	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung mit Xolremdi
<i>CYP2D6-Substrate</i>		
z. B. Dextromethorphan, Codein, Tramadol	<i>Dextromethorphan</i> ^b ↑ C_{max} um das 6,5-Fache (5,1 bis 8,3) ↑ AUC um das 9-Fache (6,5 bis 12,3)	Mavorixafor ist ein CYP2D6-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Xolremdi mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP2D6 abhängig ist, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Absetzen von Mavorixafor kann die inhibitorische Wirkung auf CYP2D6 fortbestehen; es sollte eine Auswaschphase von etwa 30 Tagen (entsprechend 9 Halbwertszeiten) in Betracht gezogen werden, bevor eine Behandlung mit Arzneimitteln eingeleitet wird, deren Clearance stark von CYP2D6 abhängig ist.
<i>CYP3A4-Substrate</i>		
z. B. Midazolam, Alprazolam, Everolimus, Telithromycin, Telaprevir, Ceritinib, Ribociclib, Atazanavir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C_{max} um das 1,1-Fache (1,0 bis 1,3) ↑ AUC um das 1,7-Fache (1,4 bis 2,1)	Mavorixafor ist ein CYP3A4-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4-Substraten, bei denen minimale Änderungen der Substratkonzentration zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, sollten durch CYP3A4-Substrate bedingte Nebenwirkungen häufiger überwacht werden.

Arzneimittel nach Therapiefeldern	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} , C_{min} ^a	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung mit Xolremdi
<i>P-gp-Substrate</i>		
Digoxin	<i>Digoxin</i> ^c ↑ C_{max} um das 1,5-Fache (1,3 bis 1,8) ↑ AUC um das 1,6-Fache (1,4 bis 1,9)	Wenn Xolremdi gleichzeitig mit Digoxin angewendet wird, sollten die Serumkonzentrationen von Digoxin vor Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Xolremdi gemessen werden, und die Überwachung der Digoxin-Serumkonzentrationen sollte wie in der Fachinformation von Digoxin empfohlen fortgesetzt werden.
<u>Andere P-gp-Substrate</u> z. B. Dabigatranetexilat, Edoxaban, Fexofenadin	Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Xolremdi mit anderen P-gp-Substraten, bei denen minimale Änderungen der Substratkonzentration zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, sollten durch P-gp-Substrate bedingte Nebenwirkungen häufiger überwacht werden.
<i>OCT2/MATE1-Substrate</i>		
Metformin	<i>Metformin</i> ^d ↓ C_{max} um 35 % (17 bis 49 %) ↓ AUC um 35 % (20 bis 47 %)	Glykämische Einstellung überwachen und die Metformindosis gegebenenfalls anpassen. Mavorixafor kann die mittlere C_{max} und AUC von Metformin verringern, wodurch die Wirksamkeit von Metformin reduziert werden kann. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

^a Alle Wechselwirkungsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt.

^b Gleichzeitige Anwendung mit Xolremdi 400 mg

^c Gleichzeitige Anwendung einer oralen Einzeldosis eines Transporter-Cocktails mit 0,25 mg Digoxin und Xolremdi in Steady-State-Dosierung (400 mg/Tag).

^d Gleichzeitige Anwendung einer oralen Einzeldosis eines Transporter-Cocktails mit 10 mg Metformin und Xolremdi in Steady-State-Dosierung (400 mg/Tag).

Tabelle 2: Wirkung anderer Arzneimittel auf Xolremdi (Beispiele sind unter anderem)

Arzneimittel nach Therapiefeldern	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) für AUC, C_{max} , C_{min} ^a	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung mit Xolremdi
<i>CYP3A4-Induktoren</i>		
z. B. Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskraut	Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. <i>Erwartet:</i> ↓ Mavorixafor C_{max} ↓ Mavorixafor AUC	Mavorixafor ist ein CYP3A4-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor wird erwartet, dass die Konzentration von Mavorixafor sinkt, wodurch die therapeutische Wirkung von Xolremdi verringert sein kann. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Starke oder mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren		
z. B. Itraconazol, Amiodaron, Diltiazem, Fluconazol, Ketoconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Nefazodon	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ Mavorixafor-Exposition um etwa das 2-Fache <i>Erwartet:</i> ↑ Mavorixafor C _{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitor steigert voraussichtlich die Exposition von Mavorixafor und kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Bei Anwendung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor sollte die Tagesdosis auf 200 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Anwendung mit einem mittelstarken CYP3A4-Inhibitor sollten Nebenwirkungen häufiger überwacht werden, und die Tagesdosis sollte in Schritten von 100 mg reduziert werden, <i>soweit dies klinisch erforderlich ist</i> , jedoch nicht auf eine Dosis von weniger als 200 mg (siehe Abschnitt 4.2).
P-gp- Inhibitoren		
Itraconazol (200 mg), Verapamil	<i>Itraconazol</i> ^b ↑ Mavorixafor-Exposition um etwa das 2-Fache <i>Erwartet:</i> ↑ Mavorixafor C _{max} ↑ Mavorixafor AUC	Mavorixafor ist ein Substrat von P-gp. Bei gleichzeitiger Anwendung von Xolremdi mit einem P-gp-Inhibitor sollten Nebenwirkungen von Xolremdi, die mit einem Anstieg der Mavorixafor-Exposition verbunden sein können, häufiger überwacht werden, und die Xolremdi-Tagesdosis sollte in Schritten von 100 mg reduziert werden, <i>soweit dies klinisch erforderlich ist</i> , jedoch nicht auf eine Dosis von weniger als 200 mg (siehe Abschnitt 4.2).

^a Alle Wechselwirkungsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt.

^b Gleichzeitige Anwendung von Xolremdi 200 mg mit 200 mg Itraconazol.

Tabelle 3: Wechselwirkung von Antiarrhythmika und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können

Arzneimittel nach Therapiefeldern	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung mit Xolremdi
<p>Antiarrhythmika (Beispiele sind unter anderem Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol)</p> <p>Andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (Beispiele sind unter anderem Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Azithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil, Pimozid und intravenöses Ondansetron)</p>	<p>Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.</p> <p>Es wird eine Verlängerung des QTc-Intervalls erwartet.</p>	<p>Xolremdi verursacht eine konzentrationsabhängige QTc-Verlängerung. Die gleichzeitige Anwendung von Xolremdi mit anderen Arzneimitteln, die mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang stehen, kann zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern können, ist eine Beurteilung und Überwachung des QTc-Intervalls erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Wenn eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Tagesdosis in Schritten von jeweils 100 mg reduziert werden, jedoch nicht auf eine Dosis von weniger als 200 mg. Möglicherweise ist das Absetzen von Xolremdi erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>

Nahrung

Patienten sind darauf hinzuweisen, keine Erzeugnisse mit Grapefruit zu essen oder zu trinken, da Grapefruit ein starker CYP3A4-Inhibitor ist und das Risiko von Nebenwirkungen von Xolremdi erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütungsmethode bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Behandlung mit Xolremdi ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind bzw. schwanger werden könnten, ein negativer Schwangerschaftstest einzuholen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. eine Doppel-Barrieremethode) anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Xolremdi und für mindestens drei Wochen nach Beendigung der Behandlung beim Geschlechtsverkehr Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mavorixafor bei Schwangeren vor.

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Mavorixafor bei Anwendung bei einer schwangeren Frau den Fötus schädigen (siehe Abschnitt 5.3).

Xolremdi ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Schwangerschaft eine Exposition gegenüber Mavorixafor stattgefunden hat, sollte die Patientin umgehend Kontakt mit ihrem Arzt aufnehmen und die Behandlung mit Mavorixafor sollte abgesetzt werden.

Stillzeit

Mavorixafor ist bei stillenden Frauen nicht untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Mavorixafor/Metabolite beim Menschen und beim Tier in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen während der Behandlung und für drei Wochen nach der letzten Dosis zu unterbrechen ist, oder ob die Behandlung mit Xolremdi abzusetzen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen von Xolremdi für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkung von Mavorixafor auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Es wurden keine speziellen reproduktionstoxikologischen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Mavorixafor auf die männliche oder weibliche Fertilität durchgeführt. In Studien zur Toxizität bei Langzeitanwendung und Mehrfachanwendung wurden in einer Studie, in der die Behandlung bei jungen präpubertären Hunden eingeleitet wurde, Veränderungen der Hoden festgestellt. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für männliche Patienten ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xolremdi hat möglicherweise Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs zu setzen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Nebenwirkungen auf das Nervensystem auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Folgenden beschriebenen Sicherheitsdaten geben die Exposition von 38 Patienten mit WHIM-Syndrom an, die mit Mavorixafor behandelt wurden. Die Behandlungsdauer reichte von weniger als 6 Monaten (7 Patienten) bis zu 4 Jahren (7 Patienten), wobei die mediane Expositionsdauer bei 2 Jahren lag. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Nebenwirkungen [Übelkeit (21,1 %), Diarrhoe (18,4 %), Erbrechen (13,2 %), Dyspepsie (10,5 %), Abdominalschmerz (10,5 %)], Ausschlag (13,2 %) und Kopfschmerzen (10,5 %).

Gastrointestinale Nebenwirkungen können zu Beginn der Behandlung mit Xolremdi auftreten; diese Reaktionen klingen in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate ab, auch wenn die Behandlung mit Xolremdi fortgesetzt wird.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Mavorixafor gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Dazu gehören zwei klinische Studien, in denen 38 Patienten mit WHIM-Syndrom mit Mavorixafor behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig
	Synkope	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
	Dyspepsie	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag*	Sehr häufig
	Trockene Haut	Häufig
	Psoriasiforme Dermatitis	Häufig

*die folgende Gruppierung enthält die folgenden bevorzugten MedDRA-Begriffe:

Ausschlag: Makulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag papulös

Kinder und Jugendliche

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie X4P-001-103 waren 7 von 14 Patienten, die mit Mavorixafor behandelt wurden, zwischen 12 und < 18 Jahre alt. Keiner der Patienten in der Phase-II-Studie X4P-001-MKKA war jünger als 18 Jahre.

Das Sicherheitsprofil bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren war ähnlich wie in der Gesamtpopulation, einschließlich erwachsener und jugendlicher Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es besteht kein spezifisches Antidot oder keine therapeutische Maßnahme zur Beschleunigung der Elimination von Mavorixafor. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Behandlung

abzusetzen und eine symptomatische supportive Behandlung gemäß klinischen Erfordernissen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX24

Wirkmechanismus

Mavorixafor ist ein Antagonist des CXC-Chemokin-Rezeptors 4 (CXCR4), der die Bindung des CXCR4-Liganden, Stromal-Derived Factor-1 α (SDF-1 α)/CXC-Chemokin-Ligand 12 (CXCL12), blockiert. SDF-1/CXCR4 spielt eine Rolle beim Transport und Homing von Leukozyten in und aus dem Knochenmark-Kompartiment. Gain-of-Function-Mutationen im CXCR4-Rezeptor-Gen, die bei Patienten mit WHIM-Syndrom auftreten, führen zu einer erhöhten Reaktivität auf CXCL12 und zur Retention von Leukozyten im Knochenmark. Mavorixafor inhibiert die Reaktion auf CXCL12 sowohl bei Wildtyp- als auch bei mutierten CXCR4-Varianten im Zusammenhang mit dem WHIM-Syndrom. Die Behandlung mit Mavorixafor führt zu einer verstärkten Mobilisierung von Neutrophilen, Lymphozyten und Monozyten aus dem Knochenmark in den peripheren Kreislauf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) und die absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC) erreichten 4 Stunden nach der Anwendung von Xolremdi ihren Höchstwert und gingen innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung wieder bis auf den Ausgangswert zurück. Bei Mavorixafor-Dosen von 50 mg (das 0,125-Fache der empfohlenen Höchstdosis) bis 400 mg einmal täglich war eine höhere Mavorixafor-Exposition im Steady-State mit einer längeren mittleren Zeit (Stunden) über dem ANC-Schwellenwert (TAT_{ANC}) von 500 Zellen/ μ l und einer längeren mittleren Zeit (Stunden) über dem ALC-Schwellenwert (TAT_{ALC}) von 1 000 Zellen/ μ l über einen Zeitraum von 24 Stunden verbunden.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer QT-Studie betrug die maximale mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls nach Gabe von 800 mg Xolremdi (das 2-Fache der empfohlenen Höchstdosis) an gesunde Freiwillige 15,6 ms (obere Grenze des 90%-Konfidenzintervalls = 19,8 ms). Siehe Abschnitt 4.4.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Xolremdi wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Bei der Studie X4P-001-103 (im Folgenden Studie 1) handelte es sich um eine pivotale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Phase-III-Studie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter ab 12 Jahren) mit WHIM-Syndrom. Bei der Studie X4P-001-MKKA (im Folgenden Studie 2) handelte es sich um eine unterstützende, unverblindete Studie der Phase II bei erwachsenen Patienten mit WHIM-Syndrom.

Phase-III-Studie (Zulassungsstudie)

Die Wirksamkeit von Xolremdi bei erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit WHIM-Syndrom wurde in der 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase von Studie 1 untersucht. Alle aufgenommenen Patienten wiesen eine durch Genotyp bestätigte, mit dem WHIM-Syndrom im Einklang stehende Variante von CXCR4 und eine bestätigte ANC \leq 400 Zellen/ μ l auf. Mavorixafor wurde bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Gewicht von > 50 kg in einer Dosis von 400 mg einmal täglich oral und bei Jugendlichen mit einem Gewicht von \leq 50 kg in einer Dosis von 200 mg einmal täglich oral angewendet. Die Patienten

konnten eine Immunglobulintherapie in derselben Dosis fortsetzen (aber nicht beginnen). Die Anwendung anderer CXCR4-Antagonisten oder von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) war nicht zulässig.

Einunddreißig Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Placebo (n = 17) oder Mavorixafor (n = 14) einmal täglich über 52 Wochen. Die demografischen Baseline-Daten und Krankheitsmerkmale der Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Demografische Baseline-Daten und Baseline-Merkmale bei Patienten mit WHIM-Syndrom (Studie 1)

Demografische Daten und Krankheitsmerkmale	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Demografische Daten		
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Altersgruppe, n (%)	-	-
12 bis < 18 Jahre	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 Jahre	7 (50,0)	9 (52,9)
Geschlecht, n (%)	-	-
Männlich	5 (35,7)	8 (47,1)
Weiblich	9 (64,3)	9 (52,9)
Ethnie, n (%)	-	-
Kaukasisch	13 (93)	16 (94)
Asiatisch	0	1 (6)
Sonstige	1 (7)	0
Krankheitsmerkmale		
Ig-Anwendung bei Baseline, n (%)	-	-
Ja	6 (42,9)	8 (47,1)
Mittlere absolute Neutrophilenzahl (ANC) bei Baseline (Zellen/ μ l) Mittelwert (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Mittlere absolute Lymphozytenzahl (ALC) bei Baseline (Zellen/ μ l) Mittelwert (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Abkürzungen: SD = Standardabweichung; Ig = Immunglobulin.

Hinweis: Die Prozentangaben bei jedem Merkmal sind auf Basis der Anzahl der Patienten als Nenner berechnet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Verbesserung der absoluten Neutrophilenzahl (ANC), gemessen als mittlere Zeit (Stunden) über dem ANC-Schwellenwert (TAT_{ANC}) von 500 Zellen/ μ l. Diese wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden 4-mal während der gesamten Studiendauer (alle 3 Monate über 12 Monate) überprüft. Über den 52-wöchigen Zeitraum war der TAT_{ANC} bei Patienten, die mit Mavorixafor behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher. Siehe Tabelle 6 und Abbildung 1.

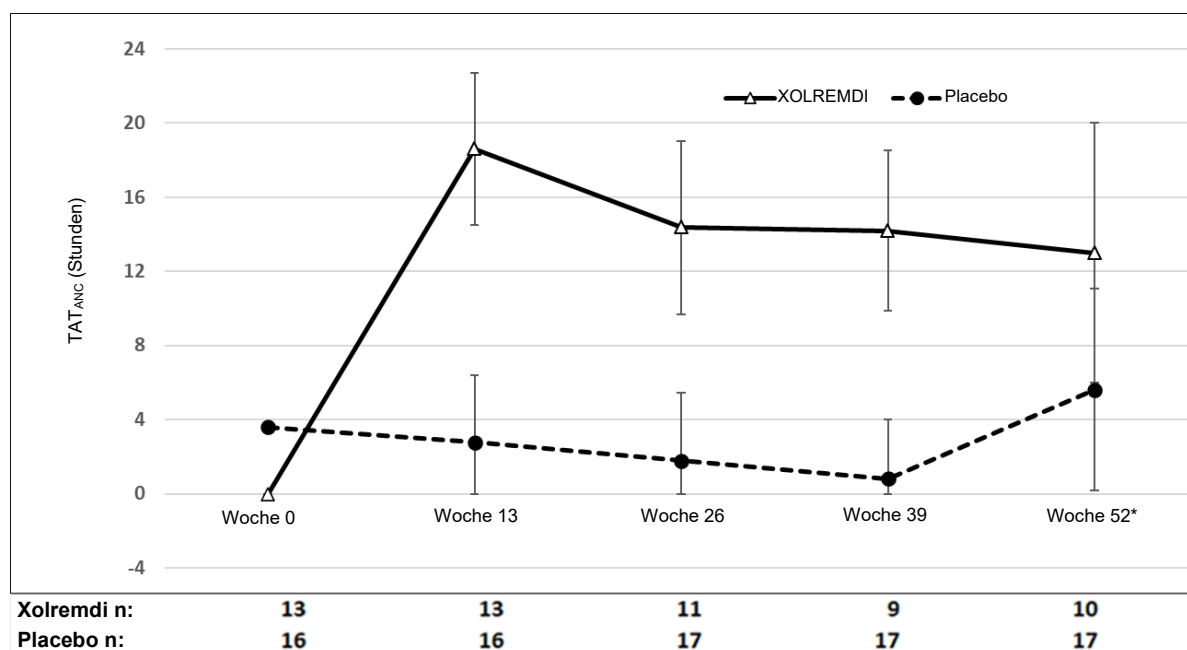
Tabelle 6: Mittlere Zeit (Stunden) über dem ANC-Schwellenwert (TAT_{ANC}) in Studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ANC} (Stunden)				
Baseline	Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
MMRM-Ergebnisse, gesamt	LS-Mittelwert (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	LS-Mittelwert, 95 %-KI	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)	
	Differenz zu Placebo:			
	LS-Mittelwert Differenz (SE)	12,30 (2,5)	-	
	LS-Mittelwert Differenz 95 %-KI	(7,2; 17,4)	-	
	P-Wert ¹	< 0,0001	-	

Abkürzungen: ANC = absolute neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl); KI = Konfidenzintervall; LS = least squares (kleinste Quadrate); MMRM = mixed-model repeated measures (Mischmodell mit wiederholten Messungen); SD = standard deviation (Standardabweichung); SE = standard error (Standardfehler); TAT = time above threshold (Zeit oberhalb des Schwellenwerts von 500 Zellen/ μ l).

[1] Die Ergebnisse basieren auf einer MMRM-Analyse mit der Zeit oberhalb des Schwellenwerts als abhängiger Variable; Behandlung, Besuchstermin (Woche 13, 26, 39 und 52), Behandlung \times Besuchstermin, Ig-Anwendung (Randomisierungsstrata) und Zeit oberhalb des Schwellenwerts bei Baseline als Kovariaten; sowie Patient als wiederholter Zufallseffekt.

Abbildung 1: TAT_{ANC} im Zeitverlauf (Stunden) (LS-Mittelwert \pm 95 %-KI) nach Behandlungsgruppe (Studie 1)



Abkürzungen: ANC = absolute neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl); KI = Konfidenzintervall; LS = least squares (kleinste Quadrate); TAT = Gesamtzeit (Stunden) oberhalb des Schwellenwerts (500 Zellen/ μ l) in 24 Stunden.

In Woche 52 erhielten 3 von 17 Patienten in der Placebogruppe Mavorixafor vor ihrer TAT-Messung zu Beginn der unverblindeten Studienphase; ein Patient in der Mavorixafor-Gruppe nahm Mavorixafor nicht ein. Es wurden alle Daten in die ITT-Analyse einbezogen.

Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war die Verbesserung der absoluten Lymphozytenzahl (ALC), gemessen als mittlere Zeit (Stunden) über dem ALC-Schwellenwert (TAT_{ALC}) von 1 000 Zellen/ μ l über einen Zeitraum von 24 Stunden. Über den 52-wöchigen Zeitraum war der TAT_{ALC} bei Patienten, die mit Mavorixafor behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher. Siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Mittlere Zeit (Stunden) über dem ALC-Schwellenwert (TAT_{ALC}) in Studie 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC}(Stunden)			
Baseline	Mittelwert (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
MMRM-Ergebnisse, gesamt	LS-Mittelwert (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	LS-Mittelwert, 95 %-KI	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)
	Differenz zu Placebo:		
	LS-Mittelwert Differenz (SE)	11,3 (1,80)	-
	LS-Mittelwert Differenz 95 %-KI	(7,5; 15,0)	-
	P-Wert ¹	< 0,0001	-

Abkürzungen: ALC = absolute lymphocyte count (absolute Lymphozytenzahl); KI = Konfidenzintervall; LS = least squares (kleinste Quadrate); MMRM = mixed-model repeated measures (Mischmodell mit wiederholten Messungen); SD = standard deviation (Standardabweichung); SE = standard error (Standardfehler); TAT = time above threshold (Zeit oberhalb des Schwellenwerts von 1 000 Zellen/ μ l).

^[1] Die Ergebnisse basieren auf einer MMRM-Analyse mit der Zeit oberhalb des Schwellenwerts als abhängiger Variable; Behandlung, Besuchstermin (Woche 13, 26, 39 und 52), Behandlung \times Besuchstermin, Ig-Anwendung (Randomisierungsstrata) und Zeit oberhalb des Schwellenwerts bei Baseline als Kovariaten; sowie Patient als wiederholter Zufallseffekt.

Die Wirksamkeit von Mavorixafor wurde darüber hinaus anhand des Gesamtinfektionswerts und des Gesamtwerts für die Warzenveränderung bewertet. Über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum war der nach Schweregrad gewichtete Gesamtinfektionswert bei den mit Mavorixafor behandelten Patienten numerisch niedriger [LS-Mittelwert (SE) 7,41 (2,805)] als bei den mit Placebo behandelten Patienten [LS-Mittelwert (SE) 12,27 (2,443)], mit einer mittleren Differenz von -4,85 [95 %-KI (-12,57; 2,86)]. Ebenso war die annualisierte Infektionsrate bei den mit Mavorixafor behandelten Patienten numerisch niedriger [LS-Mittelwert (SE) 1,7 (0,5)] als bei den mit Placebo behandelten Patienten [LS-Mittelwert (SE) 4,2 (0,7)], mit einem Ratenverhältnis von 0,417 [95 %-KI (0,220; 0,789)]. Es gab keinen Unterschied in den Gesamtwerten für die Warzenveränderung zwischen der Mavorixafor- und der Placebo-Behandlungsgruppe über den 52-wöchigen Zeitraum.

Phase-II-Studie (unterstützend)

In einer offenen Phase-II-Studie (Studie 2) mit 8 erwachsenen Patienten mit WHIM-Syndrom wurde die Pharmakodynamik von Mavorixafor im Dosisbereich von 50 bis 400 mg bei einmal täglicher Einnahme beurteilt. Dosen von 300 bis 400 mg führten zu einem anhaltenden Anstieg der ANC um ≥ 600 Zellen/ μ l und der ALC um $\geq 1 000$ Zellen/ μ l.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xolremdi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von WHIM (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen und Myelokathexis) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Weitere Informationen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Mavorixafor sind, sofern nicht anders angegeben, als geometrischer Mittelwert (%CV) bei Erwachsenen mit WHIM-Syndrom dargestellt. Nach Einnahme von 400 mg einmal täglich beträgt die C_{\max} von Mavorixafor im Steady-State 3.304 (58,6 %) ng/ml, und die AUC von 0 bis 24 Stunden (AUC_{0-24h}) beträgt 13.970 (58,4 %) ng \times h/ml.

Resorption

Bei Anwendung der zugelassenen empfohlenen Höchstdosis beträgt die mediane Zeit (Bereich) bis zur C_{\max} von Mavorixafor (t_{\max}) 2,8 Stunden (1,9 bis 4 Stunden).

Auswirkung von Nahrung

Fetteiche Mahlzeit: Nach einmaliger Einnahme von Xolremdi 400 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (1 000 Kalorien, 50 % Fett) durch gesunde Probanden verringerte sich die C_{\max} von Mavorixafor um 66 % und die AUC um 55 %.

Fettarme Mahlzeit: Nach einmaliger Einnahme von Xolremdi 400 mg zusammen mit einer fettarmen Mahlzeit (500 Kalorien, 25 % Fett) durch gesunde Probanden verringerte sich die C_{max} von Mavorixafor um 55 % und die AUC um 51 %. Darüber hinaus wurde nach einmaliger Einnahme von Xolremdi 400 mg zusammen mit einer fettarmen Mahlzeit durch gesunde Probanden nach Nahrungskarenz über Nacht im Vergleich zu einer zusätzlichen Nahrungskarenz über 4 Stunden nach der Xolremdi-Dosis eine um 14 % höhere C_{max} und eine um 18 % niedrigere AUC von Mavorixafor beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Mavorixafor beträgt 120 l/kg. Mavorixafor ist *in vitro* zu > 93 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

CYP3A4 und in geringerem Maße CYP2D6 sind primär für die Verstoffwechslung von Mavorixafor verantwortlich.

Elimination

Nach einmaliger Einnahme von Xolremdi 400 mg durch gesunde Probanden betrug die terminale Halbwertszeit von Mavorixafor 82 Std. bei einer scheinbaren Clearance von 62 l/h. Mavorixafor zeigt eine zumindest teilweise nichtlineare scheinbare Clearance; dies ist jedoch bei der zugelassenen empfohlenen Dosis klinisch nicht relevant.

Nach einer einmaligen oralen Gabe von radioaktiv markiertem Mavorixafor an gesunde Probanden wurden 74,2 % der verabreichten Dosis innerhalb eines 240-stündigen Sammelzeitraums zurückgefunden, davon 61,0 % der verabreichten Radioaktivität in den Fäzes und 13,2 % (3 % unverändert) im Urin.

Linearität/Nicht-Linearität

Mavorixafor zeigt eine nichtlineare Pharmakokinetik mit überproportionalen Anstiegen der C_{max} und AUC_{0-24h} im Dosisbereich von 50 mg (das 0,125-Fache der empfohlenen Dosis) bis 400 mg. Der Steady-State von Mavorixafor wird bei gesunden Probanden bei Anwendung der zugelassenen empfohlenen Höchstdosis nach etwa 9 bis 12 Tagen erreicht.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In Studie 2 blieben die mittleren ANC-Werte bei Dosen von 50 bis 200 mg im Allgemeinen während des 24-stündigen Dosierungsintervalls unterhalb der klinischen Nutzenschwelle von 500 Zellen/ μ l. Bei 300 mg und 400 mg stiegen die mittleren ANC-Werte etwa 1 Stunde nach der Einnahme über den Schwellenwert und blieben während des gesamten Dosierungsintervalls mindestens auf diesem Niveau. Es war eine Dosis von 300/400 mg einmal täglich erforderlich, um eine $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l und eine $AUC_{ALC} \geq 1\ 000/\mu$ l zu erreichen.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Für Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

Andere Arzneimittel: Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Koffein (CYP1A2-Substrat), Losartan (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat), Furosemid (OAT1- und OAT3-Substrat) und oralen Kontrazeptiva nach gleichzeitiger Anwendung mit Mavorixafor beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Mavorixafor wird in der Leber metabolisiert. Der Einfluss einer mittelstarken bis starken Beeinträchtigung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Mavorixafor wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die renale Clearance ist ein untergeordneter Ausscheidungsweg für Mavorixafor. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Mavorixafor bei leichter bis mittelstarker Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis < 90 ml/min) beobachtet. Die Pharmakokinetik von Mavorixafor wurde nicht bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Xolremdi bei Patienten mit WHIM-Syndrom waren 2 (5 %) Patienten mindestens 65 Jahre alt, und kein Patient war 75 Jahre und älter. In den klinischen Studien war die Anzahl der Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber nicht ausreichend, um festzustellen, ob diese Altersgruppe anders auf die Behandlung anspricht als jüngere Patienten.

Ethnische Zugehörigkeit

Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Exposition gegenüber Mavorixafor ist nicht bekannt.

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf die systemische Exposition gegenüber Mavorixafor ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten: Hodentoxizität, Lebertoxizität, Netzhautdegeneration und -atrophie.

Genotoxizität

Mavorixafor erwies sich in einem *In-vitro*-Bakterien-Rückmutationstest (Ames-Test), in einem *In-vitro* Chromosomenaberrationstest mit humanen Lymphozytenkulturen und in einem *In-vivo* Mikronukleustest mit Rattenknochenmark als nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Mavorixafor zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Reproduktion und die embryofetale Entwicklung durchgeführt. Die CXCR4/SDF-1-Signalübertragung spielt eine wichtige Rolle in der embryofetalen und plazentaren Entwicklung von Säugetieren. Bei Mäusen führt ein CXCR4-/- Knockout zum Tod des Embryos und verursacht multiple Entwicklungstoxizitäten, insbesondere im hämatopoetischen System, kardiovaskulären System und Nervensystem. Die CXCR4/SDF-1-Spiegel spielen eine Schlüsselrolle bei der Stimulierung der Trophoblastenproliferation und -differenzierung, die für ein adäquates Wachstum und eine adäquate Funktion der Plazenta beim Menschen notwendig sind. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Xolremdi bei der Anwendung bei einer schwangeren Frau den Fötus schädigen.

Es wurden keine speziellen reproduktionstoxikologischen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Mavorixafor auf die männliche oder weibliche Fertilität durchgeführt.

In einer 39-wöchigen Studie mit Behandlungseinleitung bei jungen, präpubertären Hunden wurden bei Expositionskonzentrationen, die der Exposition beim Menschen bei der maximal zulässigen Tagesdosis entsprachen, testikuläre Veränderungen in Form einer Degeneration/Atrophie der Samenkanälchen einschließlich einer Reduktion spermatogonialer Stammzellen beobachtet; ähnliche Veränderungen wurden in einer 13-wöchigen Studie bei geschlechtsreifen Rüden und in einer 26-wöchigen Studie bei juvenilen Hunden, die die Pubertätsphase umfasste, nicht beobachtet. Der Mechanismus, durch den Mavorixafor diese Wirkung entfalten könnte, ist nicht bekannt, ein Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Mavorixafor kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Daten zur Wiederherstellung nach dieser Wirkung vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Siliziumdioxid, kolloidal, wasserfrei (E551)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E3431(ii))
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Natriumlaurylsulfat
Natriumstearylfumarat

Kapselhülle

Indigocarmin (E132)
Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Ammoniaklösung, konzentriert (E527)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Isopropylalkohol
n-Butylalkohol
Propylenglycol (E1520)
Schellacklasur in Ethanol (E904)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche: 45 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Runde, weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte mit kindersicherem Schraubverschluss (38 mm) mit Etikett. Jede Flasche enthält ein Trockenmittel, das sich zwischen der Rayonrolle und dem Verschluss befindet.

Packungsgrößen von 60, 90 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 – 2
73614 Schorndorf
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Xolremdi in jedem Mitgliedstaat muss der MAH mit der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde Inhalt und Format des Informationsprogrammes, einschließlich Kommunikationsmitteln, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Informationsprogramm zielt darauf ab, das mit Xolremdi assoziierte potenzielle Risiko einer embryo-fetalen Toxizität zu verringern.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Xolremdi in den Verkehr gebracht wird, alle Angehörige von Gesundheitsberufen, die Xolremdi voraussichtlich verordnen werden, Zugang zu folgendem Informationsmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- Informationsmaterial für Ärzte

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Xolremdi in den Verkehr gebracht wird, alle Patienten/Pflegepersonen, die Xolremdi voraussichtlich anwenden werden, folgendes Informationsmaterial erhalten:

- Patientenkarte

Informationsmaterial für Ärzte:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen

- **Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen:**

- Xolremdi kann bei der Anwendung während der Schwangerschaft embryo-fetale Schädigungen verursachen.
- Xolremdi ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert.
- Vor Beginn der Behandlung mit Xolremdi ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind bzw. schwanger werden könnten, ein negativer Schwangerschaftstest einzuholen.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. eine Doppel-Barrieremethode) anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Xolremdi und für mindestens drei Wochen nach Beendigung der Behandlung beim Geschlechtsverkehr Kondome verwenden.
- Die Behandlung mit Xolremdi ist abzubrechen, wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant oder wenn sie schwanger geworden ist.
- Der Packung liegt eine Patientenkarte bei. Die Angehörigen von Gesundheitsberufen müssen jede Frau im gebärfähigen Alter sowie jeden Mann mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn über den Zweck und die Bedeutung der Karte informieren.
- Falls eine Schwangerschaft festgestellt wird, sind geeignete Maßnahmen einzuleiten und die Patientin ist durch einen Facharzt hinsichtlich möglicher Maßnahmen zu beraten.

Informationsmaterial für Patienten:

- Packungsbeilage
- Patientenkarte

- **Patientenkarte:**

- Xolremdi darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Xolremdi stellt ein potenzielles Risiko für Ihr ungeborenes Kind dar.
- Hinweis für Frauen im gebärfähigen Alter zur Anwendung hochzuverlässiger Verhütungsmethoden (z. B. Doppel-Barrieremethode) während der Behandlung mit Xolremdi sowie für bis zu drei Wochen nach der letzten Dosis.
- Anweisung für Männer zur Verwendung wirksamer Verhütungsmittel beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis.
- Anweisung zur umgehenden Kontaktaufnahme mit dem jeweils behandelnden Arzt, wenn eine Schwangerschaft vermutet wird.
- Hinweis, die Packungsbeilage für weitere Informationen und Anweisungen sorgfältig zu lesen.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Mavorixafor bei der Behandlung des WHIM-Syndroms (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen und Myelokathexis) bei Patienten ab 12 Jahren zur Erhöhung der Anzahl zirkulierender reifer Neutrophiler und Lymphozyten hat der MAH eine nichtinterventionelle Studie auf der Grundlage eines Registers durchzuführen und die Ergebnisse vorzulegen. In dieser Studie sind sowohl Sicherheits- als auch Wirksamkeitsendpunkte zu erfassen.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)
Um eine adäquate Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Mavorixafor bei Patienten ab 12 Jahren mit WHIM-Syndrom (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen und Myelokathexis) zur Erhöhung der Anzahl zirkulierender reifer Neutrophiler und Lymphozyten zu gewährleisten, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jährlich aktualisierte Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Mavorixafor vor.	Jährlich (im Rahmen der jährlichen Neubewertung)

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xolremdi 100 mg Hartkapseln
Mavorixafor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Mavorixafor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

60 Hartkapseln
90 Hartkapseln
120 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach dem Anbruch innerhalb von 45 Tagen anwenden.
Anbruchdatum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2017/001 60 Hartkapseln
EU/1/26/2017/002 90 Hartkapseln
EU/1/26/2017/003 120 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xolremdi

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xolremdi 100 mg Hartkapseln
Mavorixafor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Mavorixafor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

60 Hartkapseln
90 Hartkapseln
120 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach dem Anbruch innerhalb von 45 Tagen anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2017/001 60 Hartkapseln
EU/1/26/2017/002 90 Hartkapseln
EU/1/26/2017/003 120 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER PATIENTENKARTE

Patientenkarte für Xolremdi (Mavorixafor)

SCHWANGERSCHAFT UND EMPFÄNGNISVERHÜTUNG

Diese Karte enthält wichtige Informationen zu Xolremdi.

- Nehmen Sie Xolremdi nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, da es Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.
- Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung mit Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis eine hochzuverlässige Verhütungsmethode (z. B. Doppel-Barrieremethode) anwenden.
- Wenn Sie ein Mann sind und Ihre Partnerin schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr ein Kondom verwenden.
- Wenn Sie oder Ihre Partnerin vermuten, dass eine Schwangerschaft besteht, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Bitte lesen Sie auch die Packungsbeilage sorgfältig durch, da sie wichtige Informationen enthält. Wenn Sie Fragen zu Xolremdi haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xolremdi 100 mg Hartkapseln Mavorixafor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- In der Packung befindet sich eine Patientenkarte, die Sie sorgfältig durchlesen sollten.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xolremdi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xolremdi beachten?
3. Wie ist Xolremdi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xolremdi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xolremdi und wofür wird es angewendet?

Xolremdi enthält den Wirkstoff Mavorixafor. Mavorixafor gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als andere Immunstimulanzien bezeichnet werden.

Xolremdi wird zur Behandlung des WHIM-Syndroms (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen und Myelokathexis) bei Patienten ab 12 Jahren angewendet.

Bei einer Hypogammaglobulinämie ist die Konzentration von Antikörpern niedrig. Bei einer Myelokathexis setzt der Körper keine reifen Blutzellen aus dem Knochenmark frei.

Das WHIM-Syndrom ist eine Erbkrankheit, die durch Mutationen (Veränderungen) in den Genen einer Person verursacht wird, die das Immunsystem beeinträchtigen und es dem Körper erschweren, Infektionen zu bekämpfen. Xolremdi wird bei Patienten mit WHIM-Syndrom angewendet, das durch eine Veränderung im *CXCR4-Gen* verursacht wird.

Der Wirkstoff in Xolremdi, Mavorixafor, erhöht die Freisetzung von Immunzellen aus dem Knochenmark ins Blut. Durch die erhöhte Anzahl von Immunzellen im Blut verringert sich das Infektionsrisiko bei Patienten mit WHIM-Syndrom.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xolremdi beachten?

Xolremdi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mavorixafor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind.

- wenn Sie Arzneimittel anwenden, die im Körper durch das Leberenzym (Protein) CYP2D6 abgebaut werden, wie beispielsweise Arzneimittel zur:
 - o Linderung von Husten (z. B. Codein, Dextromethorphan);
 - o Behandlung von Schmerzen (z. B. Codein, Tramadol).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xolremdi einnehmen,

- wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- wenn Sie Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung (abnorme elektrische Aktivität des Herzens, die den Herzrhythmus beeinflusst) haben, wie z. B.:
 - o Hypokaliämie (niedriger Kaliumspiegel im Blut),
 - o kongestive Herzinsuffizienz (wenn das Herz nicht ausreichend Blut pumpt),
 - o Long-QT-Syndrom (eine Herzrhythmusstörung, die zu schnellen, unregelmäßigen Herzschlägen führt) oder wenn Sie Arzneimittel anwenden, die eine QTc-Verlängerung verursachen oder den Xolremdi-Spiegel im Blut erhöhen können (siehe „Einnahme von Xolremdi zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Dies kann das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen erhöhen, die die elektrische Aktivität des Herzens beeinträchtigen, wie z. B. Torsades de Pointes (abnormale elektrische Aktivität des Herzens mit lebensbedrohlicher Rhythmusstörung), schwere Herzrhythmusstörungen (abnormaler oder unregelmäßiger Herzschlag) und plötzlichen Herztod. In diesem Fall wird Ihr Arzt alle veränderbaren Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung korrigieren und die elektrische Aktivität Ihres Herzens vor und während der Behandlung mit Xolremdi überprüfen. Er kann daraufhin entscheiden, Ihnen eine niedrigere Dosis zu geben, oder Ihnen von der Einnahme von Xolremdi abraten.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern im Alter unter 12 Jahren an. Es wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern im Alter zwischen 2 und 11 Jahren angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob es sicher ist. Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern im Alter unter 2 Jahren angewendet werden, da es Entwicklungsstörungen verursachen kann.

Einnahme von Xolremdi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Einige Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel **sollten nicht gleichzeitig mit Xolremdi eingenommen werden**, da sie die Wirksamkeit von Xolremdi abschwächen können, indem sie die Xolremdi-Konzentration im Blut verringern. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor der Einnahme von Xolremdi, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen und Depressionen (**Johanniskraut**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebs (z. B. **Apalutamin, Enzalutamid, Mitotan**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen und anderen Erkrankungen (z. B. **Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen (**Rifampicin**, nur bei Anwendung für ≥ 5 Tage).

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen bei der Einnahme von Xolremdi erhöhen, indem sie die Menge von Xolremdi im Blut erhöhen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (z. B. **Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol**);
- Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (z. B. **Clarithromycin, Erythromycin**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. **Nefazodon**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen (z. B. **Amiodaron, Diltiazem, Verapamil**).

Xolremdi kann die Nebenwirkungen der folgenden Arzneimittel verstärken, indem es die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöht:

- Arzneimittel zur Linderung von Allergien (z. B. **Fexofenadin**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluterkrankungen (z. B. **Dabigatran Etextilat, Edoxaban**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen (z. B. **Telaprevir**);
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS (z. B. **Atazanavir**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebs (z. B. **Ribociclib, Ceritinib, Everolimus**);
- Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen (z. B. **Telithromycin**);
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen oder Schlafstörungen (z. B. **Midazolam, Alprazolam**);
- ein Arzneimittel zur Behandlung einer Herzerkrankung (**Digoxin**).

Xolremdi kann die Wirksamkeit der folgenden Arzneimittel abschwächen, indem es die Menge dieser Arzneimittel im Blut verringert:

- **Metformin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes.

Die folgenden Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit Xolremdi das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen erhöhen, die die elektrische Aktivität des Herzens betreffen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (wie z. B. **Amiodaron, Disopyramid, Procainamid**).
- andere Arzneimittel, die die elektrische Aktivität des Herzens beeinflussen (wie z. B. **Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Azithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil, Pimozid und intravenös verabreichtes Ondansetron**).

Wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel anwenden, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xolremdi einnehmen.

Einnahme von Xolremdi zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten den Verzehr von Erzeugnissen mit Grapefruit vermeiden, da Grapefruit das Risiko von Nebenwirkungen durch Xolremdi erhöhen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind, da es dem ungeborenen Kind schaden kann. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, der negativ ausfallen muss.

Es liegen nur wenige oder keine Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Aufgrund seiner Wirkungsweise kann dieses Arzneimittel Ihrem ungeborenen Kind schaden.

Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

In Ihrer Xolremdi-Packung finden Sie eine Patientenkarte, die Sie sorgfältig lesen sollten.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis eine hochzuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. Doppel-Barrieremethode mit Kondom und Diaphragma). Ihr Arzt kann Sie zu geeigneten Verhütungsmethoden beraten. Sollten Sie während der Behandlung schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Männer müssen während der Einnahme von Xolremdi und für drei Wochen nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter ein Kondom verwenden. Informieren Sie Ihren Arzt, falls Ihre Partnerin schwanger wird.

Stillzeit

Xolremdi ist bei stillenden Frauen nicht untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Xolremdi in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken einer Behandlung mit Xolremdi während der Stillzeit besprechen.

Fortpflanzungsfähigkeit

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Xolremdi auf die männliche oder weibliche Fortpflanzungsfähigkeit vor. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Xolremdi die Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern beeinträchtigen könnte. Sie sollten dies vor Beginn der Behandlung mit Ihrem Arzt besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xolremdi könnte Ihre Fahrtüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Falls bei Ihnen Schwindel oder Ohnmacht auftreten, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie sich wieder besser fühlen.

Xolremdi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xolremdi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Xolremdi beträgt:

- Für Patienten mit einem Körpergewicht von **mehr als 50 kg**: Einnahme von 400 mg (vier Kapseln zu 100 mg) nach nächtlichem Fasten und mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück
- Für Patienten mit einem Körpergewicht von **50 kg oder weniger**: Einnahme von 300 mg (drei Kapseln zu 100 mg) nach nächtlichem Fasten und mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück.

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis empfehlen, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die in Kombination mit Xolremdi zu schweren Nebenwirkungen führen können.

Xolremdi-Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden und dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Xolremdi ist für die Anwendung bei Patienten im Alter ab 12 Jahren bestimmt.

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern im Alter zwischen 2 und 11 Jahren angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob es sicher ist.

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern im Alter unter 2 Jahren angewendet werden, da es Entwicklungsstörungen verursachen kann.

Wenn Sie eine größere Menge von Xolremdi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge von Xolremdi eingenommen haben, als Sie sollten, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Xolremdi vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel morgens einzunehmen, lassen Sie die Dosis für diesen Tag aus und nehmen Sie die nächste Dosis am folgenden Morgen wie geplant ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xolremdi abbrechen

Ihr Arzt wird festlegen, wie lange Sie Xolremdi einnehmen sollen und wann die Behandlung beendet werden kann. Beenden Sie die Anwendung Ihres Arzneimittels nicht, bevor Ihr Arzt Ihnen dies rät.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Übelkeit
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerzen)
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Durchfall
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Hautausschlag, darunter ein Ausschlag mit kleinen, flachen, verfärbten Flecken (makulöser Ausschlag), ein Ausschlag mit Juckreiz und ein Ausschlag mit kleinen, erhabenen Knötchen (papulöser Ausschlag)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Schwindel
- Ohnmacht (Synkope)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Trockene Haut
- Gerötete, schuppige Hautstellen, begleitet von Juckreiz und Beschwerden (psoriasiforme Dermatitis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xolremdi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach dem Anbruch der Flasche sollte das Arzneimittel innerhalb von 45 Tagen verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xolremdi enthält

- Der Wirkstoff ist Mavorixafor. Jede Hartkapsel enthält 100 mg Mavorixafor.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Siliziumdioxid, kolloidal, wasserfrei (E551), Croscarmellose-Natrium (E468), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E3431(ii)), mikrokristalline Cellulose (E460(i)), Natriumlaurylsulfat und Natriumstearylfumarat. Siehe Abschnitt 2 „Xolremdi enthält Natrium“.
Kapselhülle: Indigocarmin (E132), Gelatine (E441) und Titandioxid (E171).
Drucktinte: Ammoniaklösung, konzentriert (E527), Eisen(II,III)-oxid (E172), Isopropylalkohol, n-Butylalkohol, Propylenglykol (E1520) und Schellacklasur in Ethanol (E904).

Wie Xolremdi aussieht und Inhalt der Packung

Xolremdi 100 mg wird als undurchsichtige, weiße Hartkapsel (Kapsel) mit hellblauer Kappe verkauft. Auf dem weißen Kapselkörper ist mit schwarzer Tinte „100 mg“ aufgedruckt, auf der hellblauen Kapselkappe ist mit schwarzer Tinte „MX4“ aufgedruckt.

Xolremdi ist in einer mit einem Etikett versehenen runden, weißen Flasche aus hochdichtem Polyethylen mit kindersicherem Schraubverschluss und integriertem Trockenmittel verpackt. Die Flasche enthält 60, 90 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wien
Österreich

Hersteller

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 – 2
73614 Schorndorf
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.