

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xolremdi 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de mavorixafor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsulas opacas de gelatina dura de tamaño 1 (longitud aprox. 19,4 mm) con cuerpo blanco y tapa azul claro. El cuerpo de la cápsula blanca lleva la impresión «100 mg» en tinta negra, y la tapa de la cápsula azul claro lleva la impresión «MX4» en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xolremdi está indicado en pacientes a partir de 12 años para el tratamiento del síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, por sus siglas en inglés), para aumentar el número de neutrófilos y linfocitos maduros circulantes.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento solo debe ser instaurado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico o el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis recomendada es:

- Peso superior a 50 kg: 400 mg (cuatro cápsulas de 100 mg) por vía oral una vez al día con el estómago vacío después del ayuno nocturno, y al menos 30 minutos antes de tomar alimentos.
- Peso inferior o igual a 50 kg: 300 mg (tres cápsulas de 100 mg) por vía oral una vez al día con el estómago vacío después del ayuno nocturno, y al menos 30 minutos antes de tomar alimentos.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, la siguiente dosis se debe tomar según lo previsto. El paciente no debe tomar una dosis doble para compensar una dosis omitida.

Modificaciones de la dosis

Uso concomitante de Xolremdi con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4

Cuando se utiliza de manera concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis diaria se debe reducir a 200 mg.

Cuando se utiliza de manera concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4, las posibles reacciones adversas de Xolremdi asociadas con un aumento de la exposición al mavorixafor se deben vigilar con mayor frecuencia (ver sección 4.5), y la dosis diaria de Xolremdi se debe reducir en pasos de 100 mg, según sea clínicamente necesario, pero no hasta una dosis inferior a 200 mg.

Uso concomitante de Xolremdi con inhibidores de la P-gp

Cuando se utiliza de manera concomitante con un inhibidor de la P-gp, las posibles reacciones adversas de Xolremdi asociadas con un aumento de la exposición al mavorixafor se deben vigilar con mayor frecuencia (ver sección 4.5), y la dosis diaria de Xolremdi se debe reducir en pasos de 100 mg, según sea clínicamente necesario, pero no hasta una dosis inferior a 200 mg.

Poblaciones especiales

Riesgo de prolongación del intervalo QTc

En pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o cuando se utiliza de manera concomitante con medicamentos que se conoce que tienen un potencial de prolongación del intervalo QTc, es precisa la evaluación y monitorización del intervalo QTc (ver sección 4.4). Si fuera necesario reducir la dosis, la dosis diaria se debe reducir en pasos de 100 mg, pero no hasta una dosis inferior a 200 mg. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Xolremdi (ver sección 4.4).

Personas de edad avanzada

Existen datos limitados sobre pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xolremdi en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a menos de 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min). No se recomienda administrar Xolremdi en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min, incluidos los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xolremdi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh ≥ 7). No se recomienda el uso de Xolremdi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Xolremdi en niños de 2 a 11 años. No se dispone de datos.

Xolremdi no se debe utilizar en niños < 2 años porque la exposición al mavorixafor puede causar defectos del desarrollo (ver sección 5.3).

Forma de administración

Xolremdi es para uso oral.

La cápsula se debe tomar con el estómago vacío después del ayuno nocturno, y al menos 30 minutos antes de tomar alimentos. Ver sección 5.2.

Las cápsulas se deben tragar enteras y no se deben abrir, romper ni masticar para garantizar la eficacia y estabilidad del producto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso con medicamentos cuya eliminación depende en gran medida del CYP2D6 (p. ej., dextrometorfano, codeína, tramadol) (ver sección 4.5).

Durante el embarazo (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.3).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad reproductiva

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, el mavorixafor puede causar daño fetal si se administra en mujeres embarazadas (ver secciones 4.3, 4.6 y 5.3).

Antes de iniciar el tratamiento con Xolremdi, se debe descartar el embarazo en aquellas pacientes en edad fértil sexualmente activas. Las pacientes en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas mediante el uso de un método anticonceptivo eficaz (p. ej., anticonceptivos de doble barrera) durante el tratamiento con Xolremdi y durante tres semanas después de la dosis final (ver secciones 4.6 y 5.3).

Los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras toman Xolremdi y durante al menos tres semanas después de interrumpir el tratamiento.

Si se ha producido una exposición al mavorixafor durante el embarazo, la paciente se debe poner en contacto con su médico inmediatamente e interrumpir el tratamiento con mavorixafor.

Para ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes a minimizar el riesgo potencial de toxicidad embriofetal, se distribuirá una guía a los profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento del síndrome WHIM y se proporcionará una tarjeta para el paciente en el envase del producto.

Prolongación del intervalo QTc

El mavorixafor prolonga el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración (ver sección 5.1). El uso concomitante de Xolremdi con otros productos que prolongan el intervalo QTc puede dar lugar a un mayor aumento del intervalo QTc y a reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo QTc, como torsade de pointes, otras arritmias graves y muerte súbita.

Se debe corregir cualquier factor de riesgo modificable de prolongación del intervalo QTc, y se debe evaluar el intervalo QTc al inicio y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de QT largo, hipocalemia) o que reciban medicamentos concomitantes que aumenten la exposición al mavorixafor o a principios activos con un potencial conocido de prolongación del intervalo QTc. Puede ser necesario reducir la dosis (ver sección 4.2) o interrumpir el tratamiento con Xolremdi.

Pacientes sin variantes confirmadas del gen CXCR4

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Xolremdi en pacientes con síndrome WHIM que no son portadores de variantes patógenas del gen CXCR4.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La información sobre las interacciones farmacológicas de Xolremdi con posibles medicamentos concomitantes se resume en las tablas 1, 2 y 3.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Tabla 1: Efecto de Xolremdi sobre otros medicamentos (los ejemplos no son exhaustivos)

Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos sobre los niveles del fármaco. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) de AUC, C_{máx}, C_{mín}^a	Recomendación relativa a la coadministración con Xolremdi
<i>Sustratos del CYP2D6</i>		
Por ejemplo, dextrometorfano, codeína, tramadol	<i>Dextrometorfano</i> ^b ↑ C _{máx} en 6,5 veces (5,1 a 8,3) ↑ AUC en 9 veces (6,5 a 12,3).	El mavorixafor es un inhibidor del CYP2D6. Está contraindicado el uso concomitante de Xolremdi con medicamentos cuya eliminación dependa en gran medida del CYP2D6 (ver sección 4.3). Tras la interrupción del mavorixafor, puede persistir el efecto inhibitor sobre el CYP2D6; se debe considerar un periodo de reposo farmacológico de aproximadamente 30 días (correspondientes a 9 semividas) antes de iniciar el tratamiento con medicamentos cuya eliminación dependa en gran medida del CYP2D6.
<i>Sustratos del CYP3A4</i>		
Por ejemplo, midazolam, alprazolam, everólimus, telitromicina, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{máx} en 1,1 veces (1,0 a 1,3) ↑ AUC en 1,7 veces (1,4 a 2,1).	El mavorixafor es un inhibidor del CYP3A4. Cuando se utiliza de manera concomitante con sustratos del CYP3A4, en casos donde cambios mínimos de la concentración del sustrato puedan dar lugar a reacciones adversas graves, las reacciones adversas relacionadas con el sustrato del CYP3A4 se deben vigilar con mayor frecuencia.
<i>Sustratos de la P-gp</i>		
Digoxina	<i>Digoxina</i> ^c ↑ C _{máx} en 1,5 veces (1,3 a 1,8) ↑ AUC en 1,6 veces (1,4 a 1,9)	Cuando Xolremdi se utiliza de manera concomitante con digoxina, las concentraciones séricas de digoxina se deben medir antes de iniciar el uso concomitante de Xolremdi, y se deben mantener los controles de las concentraciones séricas de digoxina según lo recomendado en la ficha técnica o resumen de las características del producto de la digoxina.
<u><i>Otros sustratos de la P-gp</i></u> Por ejemplo, dabigatrán etexilato, edoxabán, fexofenadina	Interacciones no estudiadas.	Cuando Xolremdi se utiliza de manera concomitante con otros sustratos de la P-gp, en casos donde cambios mínimos de la concentración del sustrato puedan dar lugar a reacciones adversas graves, las reacciones adversas relacionadas con el sustrato de la P-gp se deben vigilar con mayor frecuencia.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos sobre los niveles del fármaco. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) de AUC, C _{máx} , C _{min} ^a	Recomendación relativa a la coadministración con Xolremdi
Sustratos de OCT2/MATE1		
Metformina	Metformina ^d ↓ C _{máx} en un 35 % (17 a 49 %) ↓ AUC en un 35 % (20 a 47 %)	Vigilar la glucemia y ajustar la dosis de metformina según sea necesario. El mavorixafor puede disminuir los valores medios de C _{máx} y AUC de la metformina, lo que puede reducir su eficacia. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

^a Todos los estudios de interacciones realizados en sujetos sanos.

^b Uso concomitante con Xolremdi 400 mg.

^c Uso concomitante de una dosis oral única de una mezcla de transportadores con 0,25 mg de digoxina y Xolremdi administrado hasta alcanzar el estado de equilibrio (400 mg/día).

^d Uso concomitante de una dosis oral única de una mezcla de transportadores con 10 mg de metformina y Xolremdi administrado hasta alcanzar el estado de equilibrio (400 mg/día).

Tabla 2: Efecto de otros medicamentos sobre Xolremdi (los ejemplos no son exhaustivos)

Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos sobre los niveles del fármaco. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) de AUC, C _{máx} , C _{min} ^a	Recomendación relativa a la coadministración con Xolremdi
Inductores del CYP3A4		
Por ejemplo, apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, fenobarbital, hipérico (hierba de San Juan)	Interacciones no estudiadas. <i>Efecto esperado:</i> ↓ C _{máx} de mavorixafor ↓ AUC de mavorixafor	El mavorixafor es un sustrato del CYP3A4. Se espera que el uso concomitante con un inductor potente del CYP3A4 disminuya la concentración de mavorixafor, lo que puede reducir el efecto terapéutico de Xolremdi. No se recomienda el uso concomitante.
Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4		
Por ejemplo, itraconazol, amiodarona, diltiazem, fluconazol, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, nefazodona.	Itraconazol ^b ↑ de la exposición al mavorixafor en aproximadamente 2 veces <i>Efecto esperado:</i> ↑ C _{máx} de mavorixafor ↑ AUC de mavorixafor	El mavorixafor es un sustrato del CYP3A4. Se espera que el uso concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A4 aumente la exposición al mavorixafor y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Cuando se utiliza con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis diaria se debe reducir a 200 mg (ver sección 4.2). Cuando se utiliza con un inhibidor moderado del CYP3A4, las posibles reacciones adversas se deben vigilar con mayor frecuencia, y la dosis diaria debe reducirse en pasos de 100 mg, <i>según sea clínicamente necesario</i> , pero no hasta una dosis inferior a 200 mg (ver sección 4.2).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos sobre los niveles del fármaco. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) de AUC, C _{máx} , C _{mín} ^a	Recomendación relativa a la coadministración con Xolremdi
Inhibidores de la P-gp		
Itraconazol (200 mg), verapamilo	<p><i>Itraconazol</i>^b</p> <p>↑ de la exposición al mavorixafor en aproximadamente 2 veces</p> <p><i>Efecto esperado:</i></p> <p>↑ C_{máx} de mavorixafor</p> <p>↑ AUC de mavorixafor</p>	El mavorixafor es un sustrato de la P-gp. Cuando Xolremdi se utiliza de manera concomitante con inhibidores de la P-gp, las posibles reacciones adversas de Xolremdi asociadas con un aumento de la exposición al mavorixafor se deben vigilar con mayor frecuencia, y la dosis diaria de Xolremdi se debe reducir en pasos de 100 mg, <i>según sea clínicamente necesario</i> , pero no hasta una dosis inferior a 200 mg (ver sección 4.2).

^a Todos los estudios de interacciones realizados en sujetos sanos.

^b Uso concomitante de 200 mg de Xolremdi con 200 mg de itraconazol.

Tabla 3: Interacciones entre medicamentos antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT

Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos sobre los niveles del fármaco. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) de AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la coadministración con Xolremdi
<p>Medicamentos antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, entre otros).</p> <p>Otros medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT (cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida y ondansetrón intravenoso, entre otros).</p>	<p>Interacciones no estudiadas.</p> <p>Se espera que prolonguen el intervalo QTc</p>	<p>Xolremdi provoca una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración. El uso concomitante de Xolremdi con otros productos asociados a prolongación del intervalo QTc puede dar lugar a un aumento del intervalo QTc (ver secciones 4.4 y 5.1).</p> <p>Cuando se utiliza de manera concomitante con medicamentos que se conoce que tienen un potencial de prolongación del intervalo QTc, es precisa la evaluación y monitorización del intervalo QTc (ver secciones 4.2 y 4.4.). Si fuera necesario reducir la dosis, la dosis diaria se debe reducir en pasos de 100 mg, pero no hasta una dosis inferior a 200 mg. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Xolremdi (ver secciones 4.2 y 4.4).</p>

Alimentos

Se debe aconsejar a los pacientes que eviten comer o beber productos con pomelo, ya que el pomelo es un potente inhibidor del CYP3A4 y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a Xolremdi.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Xolremdi, se debe descartar el embarazo en aquellas pacientes en edad fértil sexualmente activas. Las pacientes en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas mediante el uso de un método anticonceptivo eficaz (p. ej., anticonceptivos de doble barrera) durante el tratamiento con Xolremdi y durante tres semanas tras la dosis final (ver sección 4.4).

Los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras toman Xolremdi y durante al menos tres semanas tras interrumpir el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de mavorixafor en mujeres embarazadas.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, el mavorixafor puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

Xolremdi está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Si se ha producido una exposición al mavorixafor durante el embarazo, la paciente se debe poner en contacto con su médico inmediatamente e interrumpir el tratamiento con mavorixafor.

Lactancia

El mavorixafor no se ha estudiado en madres en periodo de lactancia. Se desconoce si el mavorixafor o sus metabolitos se excretan en la leche materna y de animales.

No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante tres semanas tras la dosis final o interrumpir el tratamiento con Xolremdi considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Xolremdi para la madre.

Fertilidad

Se desconoce el efecto del mavorixafor sobre la fertilidad humana. El efecto del mavorixafor sobre la fertilidad masculina o femenina no se ha evaluado en estudios específicos de toxicología reproductiva. En un estudio de toxicidad con dosis repetidas de duración prolongada, se observaron cambios testiculares en perros prepúberes en los que se inició el tratamiento. Se desconoce la pertinencia de estos resultados en pacientes varones (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xolremdi puede tener influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan reacciones adversas que afecten al sistema nervioso.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en 38 pacientes con síndrome WHIM tratados con mavorixafor, con una duración del tratamiento que varió entre menos de 6 meses (7 pacientes) y 4 años (7 pacientes), con una mediana de duración de la exposición de 2 años. Las reacciones adversas más frecuentes observadas, notificadas con cualquier grado, fueron efectos

gastrointestinales [náuseas (21,1 %), diarrea (18,4 %), vómitos (13,2 %), dispepsia (10,5 %), dolor abdominal (10,5 %)], erupción (13,2 %) y cefalea (10,5 %).

Se pueden producir efectos gastrointestinales tras el inicio del tratamiento con Xolremdi; estas reacciones se suelen resolver en los primeros 3 meses, aunque se continúe el tratamiento con Xolremdi.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con mavorixafor se enumeran en la Tabla 4. Entre ellos se incluyen dos ensayos clínicos en los que 38 pacientes con síndrome WHIM recibieron tratamiento con mavorixafor.

Las reacciones adversas se enumeran en la tabla 4 según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo	Frecuente
	Síncope	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente
	Diarrea	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	Muy frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Dermatitis psoriasiforme	Frecuente

*La siguiente agrupación contiene los siguientes términos preferentes del MedDRA:
Erupción: erupción macular, erupción prurítica, erupción papular

Población pediátrica

En el estudio pivotal de fase 3 X4P-001-103, 7 de los 14 pacientes que recibieron tratamiento con mavorixafor tenían entre 12 y < 18 años. Ningún paciente del estudio de fase 2 X4P-001-MKKA era menor de 18 años.

El perfil de seguridad en pacientes de 12 a < 18 años fue similar al observado en la población general, incluidos adultos y pacientes adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe ningún antídoto específico ni intervención terapéutica para mejorar la eliminación del mavorixafor. En caso de sobredosis, se recomienda interrumpir el tratamiento e instaurar medidas sintomáticas de apoyo según esté clínicamente indicado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Otros inmunoestimulantes, código ATC: L03AX24

Mecanismo de acción

El mavorixafor es un antagonista del receptor 4 de quimiocinas CXC (CXCR4) que bloquea la unión del ligando CXCR4, el factor 1 α derivado del estroma (SDF-1 α)/ligando 12 de quimiocinas CXC (CXCL12). SDF-1/CXCR4 desempeña un papel en el tráfico y la migración dirigida de leucocitos hacia y desde el compartimento medular. Las mutaciones de ganancia de función en el gen del receptor CXCR4 que se producen en pacientes con síndrome WHIM dan lugar a una mayor capacidad de respuesta al CXCL12 y a la retención de leucocitos en la médula ósea. El mavorixafor inhibe la respuesta al CXCL12, tanto con el CXCR4 natural como con las variantes mutacionales asociadas al síndrome WHIM. El tratamiento con mavorixafor provoca un aumento de la movilización de neutrófilos, linfocitos y monocitos desde la médula ósea hacia la circulación periférica.

Efectos farmacodinámicos

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y el recuento absoluto de linfocitos (RAL) alcanzaron un máximo a las 4 horas de la administración de Xolremdi y volvieron a los valores basales a las 24 horas de la administración. Con dosis de mavorixafor de 50 mg (0,125 veces la dosis máxima recomendada) a 400 mg una vez al día, una mayor exposición al mavorixafor en estado de equilibrio se asoció con un mayor tiempo medio (horas) por encima del umbral (TAT, pos sus siglas en inglés) del RAN (TAT_{RAN}) de 500 células/ μ l y un mayor tiempo medio (horas) por encima del umbral del RAL (TAT_{RAL}) de 1 000 células/ μ l durante un periodo de 24 horas.

Electrofisiología cardiaca

En un estudio del intervalo QT, el aumento medio máximo del intervalo QTc fue de 15,6 ms (límite superior del intervalo de confianza del 90 % = 19,8 ms) tras la administración de 800 mg de Xolremdi (2 veces la dosis máxima recomendada) en voluntarios sanos. Ver sección 4.4.

Eficacia clínica y seguridad

Xolremdi se evaluó en dos estudios clínicos. El estudio X4P-001-103 (en lo sucesivo, estudio 1) fue un estudio clínico pivotal de fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años) con síndrome WHIM. El estudio X4P-001-MKKA (en lo sucesivo, estudio 2) fue un estudio de fase 2 de apoyo sin enmascaramiento en pacientes adultos con síndrome WHIM.

Estudio de fase 3 (pivotal)

La eficacia de Xolremdi en pacientes adultos y adolescentes de 12 a < 18 años con síndrome WHIM se evaluó en el periodo del estudio 1 de 52 semanas aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo. Todos los pacientes incluidos tenían una variante de CXCR4 confirmada según el genotipo compatible con el síndrome WHIM, y un RAN confirmado \leq 400 células/ μ l. Se administró mavorixafor por vía oral en dosis de 400 mg una vez al día en adultos y adolescentes con un peso > 50 kg y de 200 mg una vez al día a adolescentes con un peso \leq 50 kg. Se permitió a los

pacientes continuar (pero no iniciar) la terapia con inmunoglobulinas a la misma dosis. No se permitió el uso de otros antagonistas de CXCR4 ni de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Treinta y un pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir placebo (n = 17) o mavorixafor (n = 14) una vez al día durante 52 semanas. Las características demográficas y nosológicas basales de los pacientes se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Características demográficas y nosológicas basales de los pacientes con síndrome WHIM (estudio 1)

Características demográficas y nosológicas	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Datos demográficos		
Edad (años), media (DE)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Grupo de edad, n (%)	-	-
12 a < 18 años	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 años	7 (50,0)	9 (52,9)
Sexo, n (%)	-	-
Masculino	5 (35,7)	8 (47,1)
Femenino	9 (64,3)	9 (52,9)
Raza, n (%)	-	-
Blanca	13 (93)	16 (94)
Asiática	0	1 (6)
Otras	1 (7)	0
Características nosológicas		
Uso inicial de Ig, n (%)	-	-
Sí	6 (42,9)	8 (47,1)
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) medio basal (células/ μ l), media (DE)	155 (93,8)	281 (232,7)
Recuento absoluto de linfocitos (RAL) medio basal (células/ μ l), media (DE)	501 (204,8)	563 (199,1)

Abreviaturas: DE = desviación estándar; Ig = inmunoglobulina.

Nota: Los porcentajes se calculan en función del número de pacientes con cada característica como denominador.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la mejoría del RAN, medida por el tiempo medio (horas) por encima del umbral del RAN (TAT_{RAN}) de 500 células/ μ l, que se evaluó durante un periodo de 24 horas en 4 ocasiones a lo largo del estudio (cada 3 meses durante 12 meses). Durante el periodo de 52 semanas, el TAT_{RAN} fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en los pacientes que recibieron tratamiento con mavorixafor en comparación con el placebo. Véanse la tabla 6 y la figura 1.

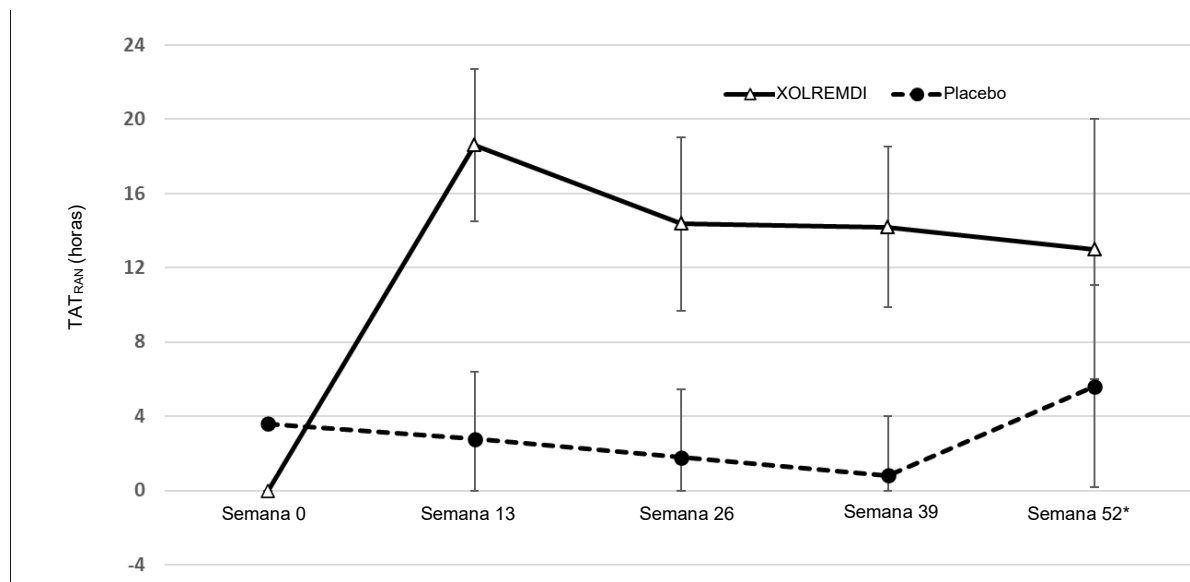
Tabla 6: Tiempo medio (horas) por encima del umbral del RAN (TAT_{RAN}) en el estudio 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{RAN} (horas)				
Momento basal	Media (DE)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Resultados globales del MMMR	Media de MC (EE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	Media de MC, IC del 95 %	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)	
	Diferencia con respecto al placebo:			
	Diferencia en la media de MC (EE)		12,30 (2,5)	-
	Diferencia en la media de MC, IC del 95 %		(7,2, 17,4)	-
	Valor de p^1		< 0,0001	-

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; MMMR = modelo mixto para medidas repetidas; DE = desviación estándar; EE = error estándar; TAT = tiempo por encima del umbral de 500 células/ μ l.

[1] Los resultados se basan en el análisis de un MMR con el tiempo por encima del umbral como variable dependiente; el tratamiento, la visita (semanas 13, 26, 39 y 52), el tratamiento por visita, el uso de Ig (estratos de aleatorización) y el tiempo basal por encima del umbral como covariables, y el paciente como efecto aleatorio repetido.

Figura 1: TAT_{RAN} a lo largo del tiempo (horas) (media de MC ± IC del 95 %) por grupo de tratamiento (estudio 1)



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

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; TAT = tiempo total (horas) por encima del umbral (500 células/μl) en 24 horas.

*En la semana 52, 3 de los 17 pacientes del grupo de placebo recibieron mavorixafor antes de la determinación del TAT al incorporarse al periodo sin enmascaramiento del estudio; un paciente del grupo de mavorixafor no lo tomó. Todos los datos se incluyeron en el análisis por intención de tratar.

El criterio de valoración secundario clave de la eficacia fue la mejoría del RAL, medida por el tiempo medio (horas) por encima del umbral del RAL (TAT_{RAL}) de 1 000 células/μl en un periodo de 24 horas. Durante el periodo de 52 semanas, el TAT_{RAL} fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados con mavorixafor en comparación con placebo. Véase la tabla 7.

Tabla 7: Tiempo medio (horas) por encima del umbral del RAL (TAT_{RAL}) en el estudio 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{RAL} (horas)				
Momento basal	Media (DE)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)	
Resultados globales del MMR	Media de MC (EE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)	
	Media de MC, IC del 95 %	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)	
	Diferencia con respecto al placebo:			
	Diferencia en la media de MC (EE)	11,3 (1,80)	-	
	Diferencia en la media de MC, IC del 95 %	(7,5, 15,0)	-	
	Valor de p ¹	< 0,0001	-	

Abreviaturas: RAL = recuento absoluto de linfocitos; IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; MMR = modelo mixto para medidas repetidas; DE = desviación estándar; EE = error estándar; TAT = tiempo por encima del umbral de 1 000 células/μl.

[1] Los resultados se basan en el análisis de un MMR con el tiempo por encima del umbral como variable dependiente; el tratamiento, la visita (semanas 13, 26, 39 y 52), el tratamiento por visita, el uso de Ig (estratos de aleatorización) y el tiempo basal por encima del umbral como covariables, y el paciente como efecto aleatorio repetido.

La eficacia del mavorixafor se evaluó con más detalle en relación con la puntuación total de infección y la puntuación total de cambios en las verrugas. Durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, la puntuación total de infección, ponderada según la gravedad de la infección, fue numéricamente menor en los pacientes tratados con mavorixafor [media (EE) de MC 7,41 (2,805)] que en los tratados con placebo [media (EE) de MC 12,27 (2,443)] con una diferencia media de -4,85 [IC del 95 % (-12,57, 2,86)]. Asimismo, la tasa anualizada de infecciones fue numéricamente menor en los pacientes tratados con mavorixafor [media (EE) de MC 1,7 (0,5)] que en los tratados con placebo [media (EE) de MC 4,2 (0,7)] con una razón de tasas de 0,417 [IC del 95 % (0,220, 0,789)]. No hubo diferencias en las puntuaciones totales de cambios en las verrugas entre los grupos de tratamiento con mavorixafor y placebo durante el periodo de 52 semanas.

Estudio de fase 2 (de apoyo)

En un estudio abierto de fase 2 (estudio 2) en 8 pacientes adultos con síndrome WHIM se evaluó la farmacodinámica del mavorixafor en un intervalo de dosis de 50 a 400 mg administrados por vía oral una vez al día. Las dosis de 300 a 400 mg lograron aumentos sostenidos del RAN ≥ 600 células/ μl y del RAL $\geq 1\ 000$ células/ μl .

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xolremdi en uno o más grupos de la población pediátrica en el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Otra información

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos del mavorixafor se presentan como media geométrica (CV%) en adultos con síndrome WHIM, a menos que se especifique lo contrario. En estado de equilibrio, la $C_{\text{máx}}$ de mavorixafor es de 3 304 (58,6 %) ng/ml y el AUC de 0 a 24 horas ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) es de 13 970 (58,4 %) ng \times h/ml tras la administración de 400 mg una vez al día.

Absorción

La mediana (intervalo) del tiempo transcurrido hasta la $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$) de mavorixafor es de 2,8 horas (1,9 a 4 horas) a la dosis máxima aprobada recomendada.

Efecto de los alimentos

Comida rica en grasas: la $C_{\text{máx}}$ de mavorixafor disminuyó un 66 % y el AUC disminuyó un 55 % tras la administración de una dosis única de 400 mg de Xolremdi con una comida rica en grasas (1 000 calorías, 50 % de grasa) en sujetos sanos.

Comida baja en grasas: la $C_{\text{máx}}$ de mavorixafor disminuyó un 55 % y el AUC disminuyó un 51 % tras la administración de una dosis única de 400 mg de Xolremdi con una comida baja en grasas (500 calorías, 25 % de grasa) en sujetos sanos. Además, la $C_{\text{máx}}$ de mavorixafor fue un 14 % mayor y el AUC fue un 18 % menor tras la administración de una dosis única de 400 mg de Xolremdi con una comida baja en grasa en sujetos sanos después del ayuno nocturno en comparación con el ayuno durante 4 horas adicionales después de la dosis de Xolremdi (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución del mavorixafor es de 120 l/kg. El mavorixafor se une en > 93 % a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*.

Biotransformación

El CYP3A4 y, en menor medida, el CYP2D6 son los principales responsables del metabolismo del mavorixafor.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal del mavorixafor fue de 82 h, con un aclaramiento aparente de 62 l/h, tras la administración de una dosis única de 400 mg de Xolremdi en sujetos sanos. El mavorixafor presenta un aclaramiento aparente al menos parcialmente no lineal; sin embargo, esto no es clínicamente significativo a la dosis recomendada aprobada.

Tras una dosis oral única de mavorixafor radiomarcado, se recuperó el 74,2 % de la dosis administrada, de la cual el 61,0 % de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y el 13,2 % (3 % inalterado) se recuperó en la orina durante el periodo de recogida de 240 horas en sujetos sanos.

Linealidad/No linealidad

El mavorixafor presenta una farmacocinética no lineal con aumentos más que proporcionales a la dosis de la $C_{máx}$ y el AUC_{0-24h} en un intervalo de dosis de 50 mg (0,125 veces la dosis recomendada) a 400 mg. El estado de equilibrio de mavorixafor se alcanza después de aproximadamente 9 a 12 días en sujetos sanos a la dosis máxima recomendada aprobada.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

En el estudio 2, los valores medios del RAN para dosis de 50 a 200 mg se mantuvieron en general por debajo del umbral de beneficio clínico de 500 células/ μ l durante el intervalo de administración de 24 horas. Para dosis de 300 mg y 400 mg, los valores medios del RAN se elevaron por encima del umbral aproximadamente 1 hora después de la dosis y se mantuvieron en el umbral o por encima de él durante todo el intervalo de administración. Fue necesaria una dosis de mavorixafor de 300/400 mg una vez al día para alcanzar un $AUC_{RAN} \geq 600/\mu$ l y un $AUC_{RAL} \geq 1\ 000/\mu$ l.

Estudios de interacciones medicamentosas

Para obtener información sobre las interacciones medicamentosas con otros medicamentos, ver la sección 4.5.

Otros medicamentos: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la cafeína (sustrato del CYP1A2), el losartán (sustrato del CYP2C9), el omeprazol (sustrato del CYP2C19), la furosemida (sustrato de OAT1 y OAT3) ni los anticonceptivos orales tras el uso concomitante con mavorixafor.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El mavorixafor se metaboliza en el hígado. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave sobre la farmacocinética del mavorixafor (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal es una vía de excreción menor del mavorixafor.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del mavorixafor en casos de insuficiencia renal leve o moderada (ClCr de 30 a menos de 90 ml/min). No se ha estudiado la farmacocinética del mavorixafor en sujetos con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.2).

Personas de edad avanzada

En los estudios clínicos de Xolremdi en pacientes con síndrome WHIM, 2 (5 %) pacientes tenían 65 años o más, y ningún paciente tenía 75 años o más. Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Raza/etnia

Se desconoce el efecto de la raza/etnia en la exposición sistémica al mavorixafor.

Sexo

Se desconoce el efecto del sexo en la exposición sistémica al mavorixafor.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición comparables a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: toxicidad testicular, hepatotoxicidad, degeneración retiniana y atrofia retiniana.

Genotoxicidad

El mavorixafor no fue genotóxico en un ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames), en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos en cultivo, ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.

Toxicidad reproductiva

No se han realizado estudios de reproducción animal con mavorixafor para evaluar los efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario. La señalización mediante CXCR4/SDF-1 desempeña un papel importante en el desarrollo embrionario y placentario de los mamíferos. En ratones, la supresión de CXCR4/- es letal para el embrión y causa múltiples toxicidades en el desarrollo, sobre todo en los sistemas hematopoyético, cardiovascular y nervioso. Los niveles de CXCR4/SDF-1 también desempeñan un papel clave en la estimulación de la proliferación y la diferenciación de los trofoblastos, necesarios para el crecimiento y la función adecuados de la placenta en los seres humanos. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Xolremdi puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas.

El efecto del mavorixafor sobre la fertilidad masculina o femenina no se ha evaluado en estudios específicos de toxicología reproductiva.

En un estudio de 39 semanas con perros prepúberes en los que se instauró el tratamiento, se observaron cambios testiculares consistentes en degeneración/atrofia de los túbulos seminíferos, incluido el agotamiento de las células madre espermatogonias, hasta niveles de exposición equivalentes a la exposición humana con la DMRH; no se observaron cambios similares en un estudio de 13 semanas con perros machos sexualmente maduros ni en un estudio de 26 semanas con crías de perro que abarcaba el periodo de la pubertad. Se desconoce el mecanismo por el que el mavorixafor puede ejercer este efecto, pero no puede excluirse una relación con la acción farmacológica del mavorixafor.

No hay datos sobre la recuperación de este efecto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Sílice coloidal anhidra (E551)
Croscarmelosa sódica (E468)
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado (E3431(ii))
Celulosa microcristalina (E460(i))
Laurilsulfato de sodio
Estearilfumarato de sodio

Cubierta de la cápsula

Indigotina (E132)
Gelatina (E441)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Solución concentrada de amoníaco (E527)
Óxido de hierro negro (E172)
Alcohol isopropílico
Alcohol n-butílico
Propilenglicol (E1520)
Goma laca en etanol (E904)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la primera apertura del frasco: 45 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco redondo blanco de polietileno de alta densidad con tapón de rosca a prueba de niños de 38 mm con etiqueta. Cada frasco contiene un desecante colocado entre la bobina de rayón y el tapón.

Envases de 60, 90 o 120 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Xolremdi en cada Estado miembro, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente (ANC) respectiva el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los sistemas de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El programa educativo pretende reducir el riesgo potencial de toxicidad embriofetal asociada a Xolremdi.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Xolremdi, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban Xolremdi tengan acceso al siguiente paquete educativo o se les facilite dicho paquete:

- Materiales educativos para médicos

El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Xolremdi, a todos los pacientes y cuidadores que se espera que utilicen Xolremdi se les facilite el siguiente paquete educativo:

- Tarjeta de información para el paciente

Material educativo para médicos:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía para profesionales sanitarios
- **Guía para profesionales sanitarios**
 - Xolremdi podría causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.
 - Xolremdi está contraindicado en mujeres embarazadas.
 - Antes de iniciar el tratamiento con Xolremdi, se debe descartar el embarazo en aquellas pacientes en edad fértil sexualmente activas.
 - Las pacientes en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas mediante el uso de un método anticonceptivo eficaz (p. ej., anticonceptivos de doble barrera) durante el tratamiento con Xolremdi y durante tres semanas después de la dosis final.
 - Los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando Xolremdi y durante al menos tres semanas después de interrumpir el tratamiento.
 - El tratamiento con Xolremdi debe interrumpirse si la paciente está planeando quedarse embarazada o se ha quedado embarazada.
 - En el envase del producto se incluye una tarjeta de información para el paciente, y el profesional sanitario debe informar a cada paciente de sexo femenino en edad fértil y a cada paciente de sexo masculino con parejas de sexo femenino en edad fértil, antes de iniciar el tratamiento, sobre la finalidad y la importancia de la tarjeta.
 - En caso de que se detecte un embarazo, se deben adoptar medidas adecuadas y la paciente debe recibir asesoramiento apropiado de un especialista sobre las posibles medidas a adoptar.

Paquete de información para pacientes:

- Prospecto
- Tarjeta de información para el paciente
- **Tarjeta para el paciente:**
 - Advertencia de no tomar Xolremdi en caso de embarazo. Xolremdi entraña un riesgo potencial para el feto.
 - Instrucción de usar métodos anticonceptivos muy eficaces (p. ej., anticonceptivos de doble barrera) para las mujeres en edad fértil durante el tratamiento con Xolremdi y durante tres semanas después de la dosis final.
 - Instrucción para los pacientes de sexo masculino de usar métodos anticonceptivos eficaces cuando mantengan relaciones sexuales con una pareja de sexo femenino en edad fértil durante el tratamiento con Xolremdi y durante tres semanas después de la dosis final.
 - Instrucción de ponerse en contacto inmediatamente con el profesional sanitario pertinente si se sospecha un embarazo.
 - Instrucción de leer el prospecto para obtener información adicional y orientación.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Con el fin de investigar la seguridad y eficacia a largo plazo del mavorixafor en el tratamiento del síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, por sus siglas en inglés) para aumentar el número de neutrófilos y linfocitos maduros circulantes en pacientes a partir de 12 años, el TAC realizará un estudio observacional basado en un registro en pacientes en los que se recojan datos relativos a criterios de valoración tanto de la seguridad como de la eficacia, y presentará sus resultados.	Anualmente (dentro de la reevaluación anual)
Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y eficacia del mavorixafor en pacientes a partir de 12 años con síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis) para aumentar el número de neutrófilos y linfocitos maduros circulantes, el TAC proporcionará actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y eficacia del mavorixafor.	Anualmente (dentro de la reevaluación anual)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xolremdi 100 mg cápsulas duras
mavorixafor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de mavorixafor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

60 cápsulas duras
90 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Una vez abierto, utilizar en un plazo de 45 días.
Fecha de apertura:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2017/001 60 cápsulas duras
EU/1/26/2017/002 90 cápsulas duras
EU/1/26/2017/003 120 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xolremdi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xolremdi 100 mg cápsulas duras
mavorixafor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de mavorixafor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

60 cápsulas duras
90 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Una vez abierto, utilizar en un plazo de 45 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2017/001 60 cápsulas duras
EU/1/26/2017/002 90 cápsulas duras
EU/1/26/2017/003 120 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tarjeta de información para el paciente para Xolremdi (mavorigafor)

EMBARAZO Y ANTICONCEPCIÓN

Esta tarjeta contiene información importante sobre Xolremdi.

- No tome Xolremdi si está embarazada o cree que podría estarlo, ya que podría dañar al feto.
- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces (p. ej., anticonceptivos de doble barrera) mientras esté tomando Xolremdi y durante tres semanas después de la dosis final.
- Si es usted un paciente de sexo masculino y su pareja puede quedarse embarazada, debe utilizar preservativo mientras tome Xolremdi y durante tres semanas después de la dosis final.
- Si usted o su pareja creen que se ha producido un embarazo, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Le rogamos que también lea el prospecto detenidamente porque contiene información importante. Si tiene alguna duda sobre Xolremdi, consulte a su médico.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Xolremdi 100 mg cápsulas duras mavorixafor

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Dentro del envase encontrará una tarjeta de información para el paciente que debe leer detenidamente.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xolremdi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xolremdi
3. Cómo tomar Xolremdi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xolremdi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xolremdi y para qué se utiliza

Xolremdi contiene el principio activo mavorixafor. El mavorixafor pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como «otros inmunoestimulantes».

Xolremdi se utiliza para tratar el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, por sus siglas en inglés) en pacientes mayores de 12 años.

La hipogammaglobulinemia consiste en unos niveles de anticuerpos bajos. La mielocatexis es un trastorno en el que el organismo no consigue liberar células sanguíneas maduras de la médula ósea.

El síndrome WHIM es un trastorno hereditario causado por mutaciones (cambios) en los genes de una persona que afectan al sistema inmunitario, lo que hace que sea más difícil combatir las infecciones. Xolremdi se utiliza en pacientes con síndrome WHIM causado por un cambio en el gen *CXCR4*.

El principio activo de Xolremdi, el mavorixafor, actúa promoviendo el desplazamiento de las células inmunitarias de la médula ósea a la sangre. El aumento del número de células inmunitarias en la sangre disminuye el riesgo de infección en los pacientes con síndrome WHIM.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xolremdi

No tome Xolremdi

- si es alérgico al mavorixafor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada.

- si está tomando medicamentos que se descomponen en el organismo por una enzima hepática (proteína) conocida como CYP2D6, como ciertos medicamentos para:
 - o aliviar la tos (como codeína o dextrometorfano);
 - o tratar el dolor (como codeína o tramadol).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Xolremdi

- si está embarazada, cree que puede estarlo o está planeando quedarse embarazada.
- si tiene factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (actividad eléctrica anormal del corazón que afecta a su ritmo) como, por ejemplo:
 - o hipocalcemia (niveles bajos de potasio en sangre)
 - o insuficiencia cardíaca congestiva (cuando el corazón no bombea la sangre tan bien como debería)
 - o síndrome de QT largo (un ritmo cardíaco que provoca latidos rápidos y caóticos), o si toma medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o aumentar los niveles de Xolremdi en sangre (ver «Otros medicamentos y Xolremdi»).

Esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos graves que afecten a la actividad eléctrica del corazón, como Torsade de Pointes (actividad eléctrica anormal del corazón con alteración del ritmo que puede poner en peligro la vida), arritmias graves (latidos cardíacos anormales o irregulares) y muerte súbita. En este caso, su médico corregirá cualquier factor de riesgo modificable de prolongación del intervalo QTc y comprobará la actividad eléctrica del corazón antes y durante el tratamiento con Xolremdi, y podría decidir administrarle una dosis más baja o aconsejarle que no tome Xolremdi.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 12 años. No se ha estudiado en estos pacientes.

No administre este medicamento a niños de entre 2 y 11 años, porque no se sabe si es seguro. No administre este medicamento a niños menores de 2 años, ya que puede causar defectos del desarrollo.

Otros medicamentos y Xolremdi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos y suplementos **no se deben tomar con Xolremdi**, ya que pueden reducir la eficacia de Xolremdi al disminuir la cantidad de Xolremdi en sangre. Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Xolremdi si está tomando alguno de los siguientes medicamentos para:

- tratar la ansiedad y la depresión (**hipérico**, también conocida como Hierba de San Juan);
- tratar el cáncer (como **apalutamida, enzalutamida, mitotano**);
- tratar convulsiones y otros trastornos (como **carbamazepina, fenitoína, fenobarbital**);
- tratar infecciones (**rifampicina**, solo si se utiliza durante ≥ 5 días).

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Xolremdi, al aumentar la cantidad de Xolremdi en la sangre:

- medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (como **fluconazol, itraconazol, ketoconazol**);
- antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas (como **claritromicina, eritromicina**);
- medicamentos utilizados para tratar la depresión (como **nefazodona**);
- medicamentos utilizados para tratar enfermedades cardíacas (como **amiodarona, diltiazem, verapamilo**).

Xolremdi puede aumentar los efectos adversos de los siguientes medicamentos, al aumentar la cantidad de estos medicamentos en la sangre:

- medicamentos utilizados para controlar las alergias (como **fexofenadina**);
- medicamentos utilizados para tratar enfermedades de la sangre (como **dabigatrán etexilato, edoxabán**);

- medicamentos para tratar infecciones víricas (como **telaprevir**);
- medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH y el SIDA (como **atazanavir**);
- medicamentos para tratar el cáncer (como **ribociclib, ceritinib, everólimus**);
- antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas (como **telitromicina**);
- medicamentos para tratar la ansiedad o los trastornos del sueño (como **midazolam, alprazolam**);
- un medicamento utilizado para tratar una enfermedad cardíaca (**digoxina**).

Xolremdi puede reducir la eficacia del siguiente medicamento, al reducir la cantidad de este medicamento en la sangre:

- **metformina**, un medicamento utilizado para tratar la diabetes.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos graves que afectan a la actividad eléctrica del corazón cuando se toman con Xolremdi:

- medicamentos utilizados para tratar latidos cardíacos irregulares (como **amiodarona, disopiramida, procainamida**).
- otros medicamentos que afectan a la actividad eléctrica del corazón (como **cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridilo, pimozida y ondansetrón administrado por vía intravenosa**).

Si está tomando cualquiera de los medicamentos enumerados, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Xolremdi.

Toma de Xolremdi con alimentos y bebidas

Debe evitar comer o beber productos con pomelo, ya que el pomelo puede aumentar el riesgo de efectos adversos de Xolremdi.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No tome este medicamento si está embarazada, ya que es previsiblemente perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento, debe tener una prueba de embarazo negativa.

Los datos sobre su uso durante el embarazo son escasos o inexistentes. De acuerdo con su mecanismo de acción, este medicamento podría dañar al feto.

Anticoncepción femenina y masculina

Dentro del envase de Xolremdi encontrará una tarjeta de información para el paciente que debe leer detenidamente.

Si es usted mujer y puede quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces (por ejemplo, anticonceptivos de doble barrera como el preservativo y el diafragma) durante el tratamiento con Xolremdi y durante tres semanas después de la última dosis. Su médico puede aconsejarle métodos anticonceptivos adecuados. Si se queda embarazada durante el tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Si es usted hombre, debe utilizar preservativo cuando mantenga relaciones sexuales con una mujer que pueda quedarse embarazada mientras esté tomando Xolremdi y durante tres semanas después de la última dosis. Debe informar a su médico si su pareja se queda embarazada.

Lactancia

Xolremdi no se ha estudiado en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si Xolremdi pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños.

Si está dando el pecho o planea hacerlo, pida consejo a su médico antes de tomar este medicamento. Su médico le explicará el (los) riesgo(s) potencial(es) del tratamiento con Xolremdi durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos en humanos sobre el efecto de Xolremdi en la fertilidad masculina o femenina. Según estudios en animales, Xolremdi puede reducir la fertilidad en los hombres. Hable sobre esto con su médico antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Xolremdi puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si experimenta mareos o desmayos, no conduzca ni utilice máquinas hasta que se sienta mejor.

Xolremdi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Xolremdi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Xolremdi es:

- Pacientes que pesan **más de 50 kg**: 400 mg (cuatro cápsulas de 100 mg) por vía oral, al menos 30 minutos antes del desayuno, con el estómago vacío después del ayuno nocturno.
- Pacientes que pesan **50 kg o menos**: 300 mg (tres cápsulas de 100 mg) por vía oral, al menos 30 minutos antes del desayuno, con el estómago vacío después del ayuno nocturno.

Su médico puede indicarle que tome una dosis más baja si está tomando otros medicamentos que pueden causar efectos adversos graves cuando se toman junto con Xolremdi.

Las cápsulas de Xolremdi se deben tragar enteras y no se deben abrir, romper ni masticar.

Uso en niños y adolescentes

Xolremdi está indicado en pacientes a partir de 12 años.

No administre este medicamento a niños de entre 2 y 11 años, porque no se sabe si es seguro.

No administre este medicamento a niños menores de 2 años, ya que puede causar defectos del desarrollo.

Si toma más Xolremdi del que debe

Si por accidente ha tomado más Xolremdi del que debe, deje de tomarlo e informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Xolremdi

Si olvidó tomar este medicamento por la mañana, sáltese la dosis de ese día y tome la siguiente dosis a la mañana siguiente según lo previsto. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Xolremdi

Su médico le dirá durante cuánto tiempo debe tomar Xolremdi y cuándo se puede interrumpir el tratamiento. No deje de tomar el medicamento hasta que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor abdominal
- Indigestión (dispepsia)
- Diarrea
- Vómitos
- Cefalea
- Erupción, que puede consistir en una erupción con manchas pequeñas, planas y con cambios en el color de la piel (erupción macular), una erupción con picor (erupción pruriginosa) o una erupción con bultitos elevados (erupción papular).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Mareo
- Desmayo (síncope)
- Sangrado por la nariz (epistaxis)
- Piel seca
- Manchas rojas y escamosas en la piel, acompañadas de picor y molestias (dermatitis psoriasisiforme)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xolremdi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Tras la primera apertura del frasco, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 45 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xolremdi

- El principio activo es el mavorixafor. Cada cápsula dura contiene 100 mg de mavorixafor.
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: sílice coloidal anhidra (E551), croscarmelosa sódica (E468), hidrogenofosfato de calcio dihidratado (E3431(ii)), celulosa microcristalina (E460(i)), laurilsulfato de sodio y estearilfumarato de sodio. Ver sección 2 «Xolremdi contiene sodio».
Cubierta de la cápsula: indigotina (E132), gelatina (E441) y dióxido de titanio (E171).
Tinta de impresión: solución concentrada de amoníaco (E527), óxido de hierro negro (E172), alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, propilenglicol (E1520) y goma laca en etanol (E904).

Aspecto del producto y contenido del envase

Xolremdi 100 mg se presenta en cápsulas duras (cápsulas) opacas de color blanco con tapa azul claro. El cuerpo de la cápsula blanca lleva la impresión «100 mg» en tinta negra, y la tapa de la cápsula azul claro lleva la impresión «MX4» en tinta negra.

Xolremdi se presenta en un frasco redondo blanco de polietileno de alta densidad con tapón de rosca a prueba de niños con desecante integrado y etiqueta. El frasco contiene 60, 90 o 120 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad ha sido imposible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR
LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.