

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xolremdi 100 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de mavorixafor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules opaques de taille 1 en gélatine (longueur d'environ 19,4 mm) avec un corps blanc et une coiffe bleu clair. Le corps blanc de la gélule porte l'inscription « 100 mg » à l'encre noire et la coiffe bleu clair de la gélule porte l'inscription « MX4 » à l'encre noire.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Xolremdi est indiqué chez les patients de 12 ans et plus pour le traitement du syndrome WHIM (verruës, hypogammaglobulinémie, infections et myélokathexis) afin d'augmenter le nombre de neutrophiles et de lymphocytes matures circulants.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré uniquement par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic ou de la prise en charge des déficits immunitaires.

#### Posologie

La dose recommandée est :

- Poids supérieur à 50 kg : 400 mg (quatre gélules de 100 mg) par voie orale une fois par jour, l'estomac vide après une nuit de jeûne et au moins 30 minutes avant de manger.
- Poids inférieur ou égal à 50 kg : 300 mg (trois gélules de 100 mg) par voie orale une fois par jour, l'estomac vide après une nuit de jeûne et au moins 30 minutes avant de manger.

#### *Oubli de doses*

Si une dose est oubliée, la dose suivante doit être prise comme prévu. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

#### *Modifications de la dose*

#### Utilisation concomitante de Xolremdi et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, la dose quotidienne doit être réduite à 200 mg.

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4, les effets indésirables de Xolremdi pouvant être associés à une augmentation de l'exposition au mavorixafor doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente (voir rubrique 4.5), et la dose quotidienne de Xolremdi doit être réduite par paliers de 100 mg, selon les besoins cliniques, sans descendre en dessous de 200 mg.

#### Utilisation concomitante de Xolremdi et d'inhibiteurs de la P-gp

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur de la P-gp, les effets indésirables de Xolremdi pouvant être associés à une augmentation de l'exposition au mavorixafor doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente (voir rubrique 4.5), et la dose quotidienne de Xolremdi doit être réduite par paliers de 100 mg, selon les besoins cliniques, sans descendre en dessous de 200 mg.

#### Populations particulières

##### *Risque d'allongement de l'intervalle QTc*

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou en cas d'utilisation concomitante avec un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QTc, l'intervalle QTc doit être mesuré et surveillé (voir rubrique 4.4). Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose quotidienne doit être réduite par paliers de 100 mg, sans descendre en dessous de 200 mg. L'arrêt de Xolremdi peut être nécessaire dans certains cas (voir rubrique 4.4).

##### *Sujets âgés*

Les données concernant les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées.

##### *Insuffisance rénale*

La sécurité et l'efficacité de Xolremdi n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et moins de 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min). L'administration de Xolremdi n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  mL/min, y compris chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

##### *Insuffisance hépatique*

La sécurité et l'efficacité de Xolremdi n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child Pugh  $\geq 7$ ). L'utilisation de Xolremdi n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xolremdi chez les enfants âgés de 2 à 11 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Xolremdi ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans, car l'exposition au mavorixafor peut entraîner des troubles du développement (voir rubrique 5.3).

#### Mode d'administration

Xolremdi est utilisé par voie orale.

La gélule doit être prise, l'estomac vide après une nuit de jeûne et au moins 30 minutes avant de manger (voir rubrique 5.2).

Les gélules doivent être avalées entières et ne doivent pas être ouvertes, écrasées ni mâchées afin de garantir l'efficacité et la stabilité du produit.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP2D6 (tels que le dextrométhorphan, la codéine, le tramadol) (voir rubrique 4.5).

Pendant la grossesse (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.3).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Toxicité pour la reproduction

Sur la base de son mécanisme d'action, le mavorixafor peut avoir des effets nocifs pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubriques 4.3, 4.6 et 5.3).

Le statut de grossesse des patientes en âge de procréer et ayant des activités reproductives doit être vérifié avant le début du traitement par Xolremdi. Les patientes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse en utilisant une méthode de contraception efficace (par exemple, une méthode de contraception à double barrière) pendant le traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Les patients masculins ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement par Xolremdi et pendant au moins trois semaines après l'arrêt du traitement.

En cas d'exposition au mavorixafor pendant la grossesse, la patiente doit contacter rapidement son médecin et le traitement par mavorixafor doit être interrompu.

Afin d'aider les professionnels de santé (PdS) et les patients à réduire le risque potentiel de toxicité embryo-fœtale, un guide sera distribué aux PdS expérimentés dans le traitement du syndrome WHIM et une carte patient sera incluse dans la boîte du médicament.

##### Allongement de l'intervalle QTc

Le mavorixafor provoque un allongement de l'intervalle QTc concentration-dépendant (voir rubrique 5.1). L'utilisation concomitante de Xolremdi avec d'autres produits associés à un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner une augmentation de l'intervalle QTc, notamment des torsades de pointes, d'autres arythmies graves et une mort subite.

Tout facteur de risque modifiable d'allongement de l'intervalle QTc doit être corrigé, et l'intervalle QTc doit être évalué au début du traitement et surveillé pendant le traitement si cliniquement justifié chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc (par exemple, insuffisance cardiaque congestive, syndrome du QT long, hypokaliémie) ou recevant des médicaments concomitants qui augmentent l'exposition au mavorixafor et/ou des substances actives dont le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc est connu. Une réduction de la dose (voir rubrique 4.2) ou l'arrêt de Xolremdi peut être nécessaires.

##### Patients sans variants confirmés du gène CXCR4

L'efficacité et la sécurité de Xolremdi n'ont pas été établies chez les patients atteints du syndrome WHIM qui ne sont pas porteurs de variants pathogènes du gène CXCR4.

##### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les informations concernant les interactions médicamenteuses entre Xolremdi et d'éventuels médicaments concomitants sont résumées dans le tableau 1, le tableau 2 et le tableau 3.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

**Tableau 1 : Effet de Xolremdi sur d'autres médicaments (exemples non exhaustifs)**

Médicaments	Effets sur les concentrations médicamenteuses. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recommandation concernant la co-administration avec Xolremdi
<b>Substrats du CYP2D6</b>		
par exemple, dextrométhorphan, codéine, tramadol	<i>Dextrométhorphan</i> <sup>b</sup> ↑ de la C <sub>max</sub> de 6,5 fois (5,1 à 8,3) ↑ de l'ASC de 9 fois (6,5 à 12,3)	Le mavorixafor est un inhibiteur du CYP2D6. L'utilisation concomitante de Xolremdi avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP2D6 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Après l'arrêt de mavorixafor, l'effet inhibiteur du CYP2D6 peut persister ; une fenêtre thérapeutique (période sans traitement) d'environ 30 jours (correspondant à 9 demi-vies) doit être envisagée avant l'instauration d'un traitement avec des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP2D6.
<b>Substrats du CYP3A4</b>		
par exemple, midazolam, alprazolam, évérolimus, télithromycine, télaprévir, cécitinib, ribociclib, atazanavir.	<i>Midazolam</i> <sup>b</sup> ↑ de la C <sub>max</sub> de 1,1 fois (1,0 à 1,3) ↑ de l'ASC de 1,7 fois (1,4 à 2,1).	Le mavorixafor est un inhibiteur du CYP3A4. En cas d'utilisation concomitante avec des substrats du CYP3A4 pour lesquels de faibles variations de la concentration du substrat peuvent entraîner des effets indésirables graves, les effets indésirables liés aux substrats du CYP3A4 doivent être surveillés plus fréquemment.
<b>Substrats de la P-gp</b>		
digoxine	<i>Digoxine</i> <sup>c</sup> ↑ de la C <sub>max</sub> de 1,5 fois (1,3 à 1,8) ↑ de l'ASC de 1,6 fois (1,4 à 1,9)	En cas d'utilisation concomitante de Xolremdi avec la digoxine, les concentrations sériques de la digoxine doivent être mesurées avant l'instauration du traitement par Xolremdi, et la surveillance des concentrations sériques de digoxine doit être poursuivie comme recommandé dans le RCP de la digoxine.

Médicaments	Effets sur les concentrations médicamenteuses. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recommandation concernant la co-administration avec Xolremdi
<i>Autres substrats de la P-gp</i> par exemple, dabigatran éxexilate, édoxaban, fexofénadine	L'interaction n'a pas été étudiée.	En cas d'utilisation concomitante de Xolremdi avec d'autres substrats de la P-gp pour lesquels de faibles variations de la concentration du substrat peuvent entraîner des effets indésirables graves, les effets indésirables liés aux substrats de la P-gp doivent être surveillés plus fréquemment
<b>Substrats d'OCT2/MATE1</b>		
metformine	<i>Metformine</i> <sup>d</sup> ↓ de la C <sub>max</sub> de 35 % (17 à 49 %) ↓ de l'ASC de 35 % (20 à 47 %)	Surveiller le contrôle de la glycémie et ajuster la dose de metformine si nécessaire. Le mavorixafor peut diminuer la C <sub>max</sub> moyenne et l'ASC de la metformine, ce qui peut réduire l'efficacité de la metformine. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu.

<sup>a</sup> Toutes les études d'interactions ont été menées sur des sujets sains.

<sup>b</sup> Utilisation concomitante avec Xolremdi 400 mg

<sup>c</sup> Utilisation concomitante d'une dose orale unique de 0,25 mg de digoxine (contenue dans un mélange de différents substrats de transporteurs) avec Xolremdi administré à l'état d'équilibre (400 mg/jour).

<sup>d</sup> Utilisation concomitante d'une dose orale unique de 10 mg de metformine (contenue dans un mélange de différents substrats de transporteurs) avec Xolremdi administré à l'état d'équilibre (400 mg/jour).

**Tableau 2 : Effet d'autres médicaments sur Xolremdi (exemples non exhaustifs)**

Médicaments	Effets sur les concentrations médicamenteuses. Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recommandation concernant la co-administration avec Xolremdi
<b>Inducteurs du CYP3A4</b>		
par exemple, apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, rifampicine, phénobarbital, millepertuis.	L'interaction n'a pas été étudiée.  <i>Attendu :</i> ↓ de la C <sub>max</sub> du mavorixafor ↓ de l'ASC du mavorixafor	Le mavorixafor est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 devrait diminuer la concentration de mavorixafor, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique de Xolremdi. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Médicaments	Effets sur les concentrations médicamenteuses. Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Recommandation concernant la co-administration avec Xolremdi
<b><i>Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4</i></b>		
par exemple, itraconazole, amiodarone, diltiazem, fluconazole, kétoconazole, clarithromycine, érythromycine, néfazodone.	<p><i>Itraconazole</i><sup>b</sup></p> <p>↑ de l'exposition au mavorixafor de 2 fois environ</p> <p><i>Attendu :</i></p> <p>↑ de la C<sub>max</sub> du mavorixafor</p> <p>↑ de l'ASC du mavorixafor</p>	<p>Le mavorixafor est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 devrait augmenter l'exposition au mavorixafor et peut accroître le risque d'effets indésirables.</p> <p>En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, la dose quotidienne doit être réduite à 200 mg (voir rubrique 4.2).</p> <p>En cas d'utilisation avec un inhibiteur modéré du CYP3A4, la surveillance des effets indésirables doit être plus fréquente et la dose quotidienne doit être réduite par paliers de 100 mg, <i>selon les besoins cliniques</i>, sans descendre en dessous de 200 mg (voir rubrique 4.2).</p>
<b><i>Inhibiteurs de la P-gp</i></b>		
itraconazole (200 mg), vérapamil	<p><i>Itraconazole</i><sup>b</sup></p> <p>↑ de l'exposition au mavorixafor de 2 fois environ</p> <p><i>Attendu :</i></p> <p>↑ de la C<sub>max</sub> du mavorixafor</p> <p>↑ de l'ASC du mavorixafor</p>	<p>Le mavorixafor est un substrat de la P-gp. En cas d'utilisation concomitante de Xolremdi avec des inhibiteurs de la P-gp la surveillance des effets indésirables qui peuvent être associés à une augmentation de l'exposition au mavorixafor doit être plus fréquente et la dose quotidienne doit être réduite par paliers de 100 mg, <i>selon les besoins cliniques</i>, sans descendre en dessous de 200 mg (voir rubrique 4.2).</p>

<sup>a</sup> Toutes les études d'interactions ont été menées sur des sujets sains.

<sup>b</sup> Utilisation concomitante de Xolremdi 200 mg avec 200 mg d'itraconazole.

**Tableau 3 : Interaction entre les médicaments antiarythmiques et d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT**

Médicaments	Effets sur les concentrations médicamenteuses. Ratio moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Xolremdi
<p>Médicaments antiarythmiques (incluant notamment amiodarone, disopyramide, procaïnamide, quinidine et sotalol).</p> <p>Autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (incluant notamment chloroquine, halofantrine, clarithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, azithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine, bépridil, pimozide et ondansétron par voie intraveineuse).</p>	<p>L'interaction n'a pas été étudiée.</p> <p>Risque d'allongement de l'intervalle QTc</p>	<p>Xolremdi provoque un allongement de l'intervalle QTc concentration-dépendant. L'utilisation concomitante de Xolremdi avec d'autres produits associés à un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner une augmentation de l'intervalle QTc (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p> <p>En cas d'utilisation concomitante avec un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QTc, l'intervalle QTc doit être mesuré et surveillé (voir rubriques 4.2 et 4.4). Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose quotidienne doit être réduite par paliers de 100 mg, sans descendre en dessous de 200 mg. L'arrêt de Xolremdi peut être nécessaire dans certains cas (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>

#### Aliments

Il convient de conseiller aux patients d'éviter de consommer des aliments et boissons contenant du pamplemousse, car le pamplemousse est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et peut augmenter le risque d'effets indésirables de Xolremdi.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Le statut de grossesse des patientes en âge de procréer et ayant des activités reproductives doit être vérifié avant le début du traitement par Xolremdi. Les patientes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse en utilisant une méthode de contraception efficace (par exemple, une méthode de contraception à double barrière) pendant le traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose (voir rubrique 4.4).

Les patients masculins ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement par Xolremdi et pendant au moins trois semaines après l'arrêt du traitement.

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de mavorixafor chez la femme enceinte.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le mavorixafor peut entraîner des effets nocifs pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Xolremdi est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

En cas d'exposition au mavorixafor pendant la grossesse, la patiente doit contacter rapidement son médecin et le traitement par le mavorixafor doit être interrompu.

### Allaitement

Le mavorixafor n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si le mavorixafor/les métabolites sont excrétés dans le lait humain et animal.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement au cours du traitement et pendant les trois semaines qui suivent la dernière dose de Xolremdi soit d'interrompre le traitement par Xolremdi, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Xolremdi pour la femme.

### Fertilité

L'effet du mavorixafor sur la fertilité humaine est inconnu. L'effet du mavorixafor sur la fertilité masculine ou féminine n'a pas été étudié dans les études de toxicologie de la reproduction dédiées. Dans les études de toxicité chronique à doses répétées, des modifications testiculaires ont été observées dans une étude dans laquelle le traitement avait été instauré chez de jeunes chiens prépubères. La pertinence de ces résultats pour les patients de sexe masculin n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Xolremdi peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines s'ils présentent des effets indésirables touchant le système nerveux.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de 38 patients atteints du syndrome WHIM et traités par mavorixafor, avec une durée de traitement allant de moins de 6 mois (7 patients) à 4 ans (7 patients) et une durée d'exposition médiane de 2 ans. Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, ont été des effets gastro-intestinaux [nausées (21,1%), diarrhées (18,4%), vomissements (13,2%), dyspepsie (10,5%), douleurs abdominales (10,5%)], des rashes (13,2%) et des céphalées (10,5%).

Des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir après le début du traitement par Xolremdi ; ces effets disparaissent généralement au cours des trois premiers mois, même si le traitement par Xolremdi est poursuivi.

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec mavorixafor sont présentés ci-après dans le tableau 4. Il s'agit notamment de deux études cliniques au cours desquelles 38 patients atteints du syndrome WHIM ont été traités par mavorixafor.

Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 4 selon les classes de systèmes d'organes et la convention MedDRA en matière de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4 : Effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Syncope	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Très fréquent
	Diarrhée	Très fréquent
	Dyspepsie	Très fréquent
	Douleur abdominale	Très fréquent
	Vomissement	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash*	Très fréquent
	Sécheresse cutanée	Fréquent
	Dermatite psoriasiforme	Fréquent

\* Les groupes suivants contiennent les termes préférentiels MedDRA suivants :

Rash : rash maculeux, rash prurigineux, rash papuleux

### Population pédiatrique

Dans l'étude pivot de phase 3 X4P-001-103, 7 des 14 patients traités par mavorixafor étaient âgés de 12 à < 18 ans. Aucun patient de l'étude de phase 2 X4P-001-MKKA n'avait moins de 18 ans.

Le profil de sécurité chez les patients âgés de 12 à < 18 ans était similaire à celui observé dans la population globale, incluant adultes et adolescents.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique ni d'intervention thérapeutique permettant d'augmenter l'élimination du mavorixafor. En cas de surdosage, il est recommandé d'arrêter le traitement et d'instaurer un traitement symptomatique de support en fonction de la situation clinique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, Autres immunostimulants, Code ATC : L03AX24

#### Mécanisme d'action

Le mavorixafor est un antagoniste du récepteur CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4), un récepteur de chimiokine qui bloque la liaison du ligand du CXCR4, le facteur 1 $\alpha$  dérivé des cellules stromales (SDF-1 $\alpha$ ) également appelé chimiokine à motif CXC 12 (CXCL12). Le SDF-1/CXCR4 joue un rôle dans le trafic et l'hébergement des leucocytes vers et depuis la moelle osseuse et dans la domiciliation leucocytaire. Les mutations de gain de fonction du gène du récepteur CXCR4 observées chez les patients atteints du syndrome WHIM entraînent une réactivité accrue à la chimiokine CXCL12 et une rétention des leucocytes dans la moelle osseuse. Le mavorixafor inhibe la réponse à la chimiokine CXCL12 pour le CXCR4 de type sauvage et les variants mutés associés au syndrome

WHIM. Le traitement par mavorixafor entraîne une mobilisation accrue des neutrophiles, des lymphocytes et des monocytes de la moelle osseuse vers la circulation périphérique.

### Effets pharmacodynamiques

Le nombre absolu de neutrophiles (NAN) et le nombre absolu de lymphocytes (NAL) ont atteint leur maximum 4 heures après l'administration de Xolremdi et sont revenus à leur niveau initial 24 h après l'administration. Pour des doses de mavorixafor allant de 50 mg (0,125 fois la dose maximale recommandée) à 400 mg une fois par jour, une exposition plus élevée au mavorixafor à l'état d'équilibre a été associée à un temps moyen plus long (en heures) au-dessus du seuil de NAN ( $TAS_{NAN}$ ) de 500 cellules/ $\mu$ L et à un temps moyen plus long (en heures) au-dessus du seuil de NAL ( $TAS_{NAL}$ ) de 1 000 cellules/ $\mu$ L sur une période de 24 heures.

### Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude de l'intervalle QT, l'allongement moyen maximal de l'intervalle QTc a été de 15,6 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % = 19,8 ms) après l'administration de Xolremdi 800 mg (2 fois la dose maximale recommandée) chez des volontaires sains. Voir rubrique 4.4.

### Efficacité et sécurité cliniques

Xolremdi a été évalué dans deux études cliniques. L'étude X4P-001-103 (ci-après, l'étude 1) était une étude clinique pivot de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints du syndrome WHIM. L'étude X4P-001-MKKA (ci-après, l'étude 2) était une étude de phase 2, en ouvert, de soutien, menée chez des patients adultes atteints du syndrome WHIM.

#### *Étude de phase 3 (pivot)*

L'efficacité de Xolremdi chez des adultes et adolescents âgés de 12 à < 18 ans atteints du syndrome WHIM a été évaluée au cours de l'étude 1, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, d'une durée de 52 semaines. Tous les patients inclus étaient porteurs d'un variant du CXCR4 confirmé par génotypage et impliqué dans le syndrome WHIM et présentait un NAN confirmé  $\leq$  400 cellules/ $\mu$ L. Une dose de 400 mg de mavorixafor a été administrée par voie orale une fois par jour aux adultes et aux adolescents pesant > 50 kg et une dose de 200 mg une fois par jour a été administrée aux adolescents pesant  $\leq$  50 kg. Les patients étaient autorisés à poursuivre (mais pas à commencer) un traitement par immunoglobulines à la même dose. L'utilisation d'autres antagonistes du CXCR4 ou du facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain (G-CSF) n'était pas autorisée.

Trente-et-un patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit un placebo (n = 17), soit du mavorixafor (n = 14) une fois par jour pendant 52 semaines. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients atteints du syndrome WHIM (étude 1)**

Caractéristiques démographiques et cliniques	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
<b>Données démographiques</b>		
Âge (ans), moyenne (ET)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Tranche d'âge, n (%)	-	-
12 à < 18 ans	7 (50,0)	8 (47,1)
$\geq$ 18 ans	7 (50,0)	9 (52,9)
Sexe, n (%)	-	-
masculin	5 (35,7)	8 (47,1)
féminin	9 (64,3)	9 (52,9)
Race, n (%)	-	-

<b>Caractéristiques démographiques et cliniques</b>	<b>Xolremdi (N = 14)</b>	<b>Placebo (N = 17)</b>
Blancs	13 (93)	16 (94)
Asiatiques	0	1 (6)
Autres	1 (7)	0
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
Traitement par Ig à l'inclusion, n (%)	-	-
Oui	6 (42,9)	8 (47,1)
Nombre absolu de neutrophiles (NAN) à l'inclusion (cellules/ $\mu$ L), moyenne (ET)	155 (93,8)	281 (232,7)
Nombre absolu de lymphocytes (NAL) à l'inclusion (cellules/ $\mu$ L), moyenne (ET)	501 (204,8)	563 (199,1)

Abréviations : ET = écart-type ; Ig = immunoglobuline.

Remarque : les pourcentages sont calculés avec le nombre de patients pour chaque caractéristique en dénominateur.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'amélioration du NAN, mesurée par le temps moyen (heures) au-dessus du seuil de NAN ( $TAS_{NAN}$ ) de 500 cellules/ $\mu$ L, évalué sur une période de 24 heures à 4 reprises au cours de l'étude (tous les 3 mois pendant 12 mois). Sur la période de 52 semaines, le  $TAS_{NAN}$  était statistiquement plus long chez les patients traités par mavorixafor que chez les patients sous placebo (voir le tableau 6 et la figure 1).

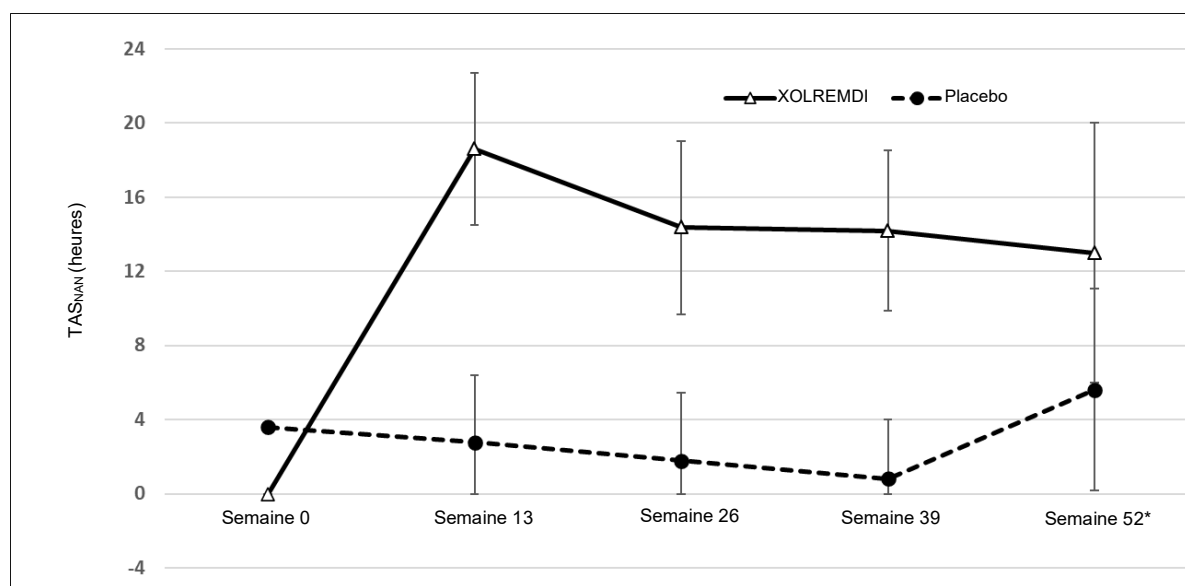
**Tableau 6 : Temps moyen (heures) au-dessus du seuil de NAN ( $TAS_{NAN}$ ) dans l'étude 1**

		<b>Xolremdi (n = 14)</b>	<b>Placebo (n = 17)</b>	
<b><math>TAS_{NAN}</math> (heures)</b>				
Inclusion	Moyenne (ET)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Résultats globaux MMRM	Moyenne LS (ES)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	Moyenne LS, IC 95 %	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)	
	Différence par rapport au placebo :			
	Différence moyenne LS (ES)	12,30 (2,5)	-	
	Différence moyenne LS, IC 95 %	(7,2, 17,4)	-	
	Valeur p <sup>1</sup>	< 0,0001	-	

Abréviations : ES = erreur standard ; ET = écart-type ; IC = intervalle de confiance ; LS = moindres carrés ; MMRM = modèle à effet mixte pour mesures répétées ; NAN = nombre absolu de neutrophiles ; TAS = temps au-dessus du seuil de 500 cellules/ $\mu$ L.

[1] Les résultats sont basés sur une analyse MMRM avec le temps au-dessus du seuil comme variable dépendante, le traitement, la visite (semaines 13, 26, 39 et 52), le traitement  $\times$  la visite, l'utilisation d'Ig (strates de randomisation) et le temps au-dessus du seuil à l'inclusion comme covariables, et le patient comme effet aléatoire répété.

**Figure 1 : TAS<sub>NAN</sub> dans le temps (heures) (Moyenne LS ± IC 95 %) par groupe de traitement (étude 1)**



Xolremdi n :

13

13

11

9

10

Placebo n :

16

16

17

17

17

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; LS = moindres carrés ; NAN = nombre absolu de neutrophiles ; TAS = temps total (heures) au-dessus du seuil (500 cellules/ $\mu$ L) sur 24 heures.

\* À la semaine 52, 3 des 17 patients sous placebo ont reçu du mavorixafor avant la mesure du TAS, car ils sont entrés dans la période en ouvert de l'étude ; un patient sous mavorixafor n'a pas reçu de mavorixafor. Toutes les données ont été incluses dans l'analyse ITT.

Le critère d'évaluation secondaire clé de l'efficacité était l'amélioration du NAL, mesurée par le temps moyen (en heures) au-dessus du seuil de NAL (TAS<sub>NAL</sub>) de 1 000 cellules/ $\mu$ L sur une période de 24 heures. Sur une période de 52 semaines, le TAS<sub>NAL</sub> était statistiquement plus long chez les patients traités par mavorixafor que chez les patients sous placebo. Voir le tableau 7.

**Tableau 7 : Temps moyen (heures) au-dessus du seuil de NAL (TAS<sub>NAL</sub>) dans l'étude 1**

		<b>Xolremdi (n = 14)</b>	<b>Placebo (n = 17)</b>	
<b>TAS<sub>NAL</sub> (heures)</b>				
Inclusion	Moyenne (ET)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)	
Résultats globaux MMRM	Moyenne LS (ES)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)	
	Moyenne LS, IC 95 %	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)	
	Différence par rapport au placebo :			
	Différence moyenne LS (ES)	11,3 (1,80)	-	
	Différence moyenne LS, IC 95 %	(7,5, 15,0)	-	
	Valeur p <sup>1</sup>	< 0,0001	-	

Abréviations : ES = erreur standard ; ET = écart-type ; IC = intervalle de confiance ; LS = moindres carrés ; MMRM = modèle à effet mixte pour mesures répétées ; NAL = nombre absolu de lymphocytes ; TAS = temps au-dessus du seuil de 1 000 cellules/ $\mu$ L.

<sup>[1]</sup> Les résultats sont basés sur une analyse MMRM avec le temps au-dessus du seuil comme variable dépendante, le traitement, la visite (semaines 13, 26, 39 et 52), le traitement  $\times$  la visite, l'utilisation d'Ig (strates de randomisation) et le temps au-dessus du seuil à l'inclusion comme covariables, et le patient comme effet aléatoire répété.

L'efficacité du mavorixafor a également été évaluée à partir du score total d'infections et du score total d'évolution des verrues. Pendant toute la période de traitement de 52 semaines, le score total d'infections pondéré par la sévérité de l'infection était numériquement plus faible chez les patients traités par mavorixafor [moyenne LS (ES) 7,41 (2,805)] que chez les patients sous placebo [moyenne LS (ES) 12,27 (2,443)], avec une différence moyenne de -4,85 [IC à 95 % (-12,57 ; 2,86)]. De même,

le taux annualisé d'infections était numériquement plus faible chez les patients traités par mavorixafor [moyenne LS (ES) 1,7 (0,5)] que chez les patients sous placebo [moyenne LS (ES) 4,2 (0,7)] avec un rapport des taux de 0,417 [IC à 95 % (0,220 ; 0,789)]. Il n'y a pas eu de différences dans les scores totaux des verrues entre les bras de traitement mavorixafor et placebo sur la période de 52 semaines.

#### *Étude de phase 2 (de soutien)*

Dans une étude de phase 2 en ouvert (étude 2) ayant inclus 8 patients adultes atteints du syndrome WHIM, les propriétés pharmacodynamiques du mavorixafor ont été évaluées sur la plage de doses comprises entre 50 et 400 mg administrées par voie orale une fois par jour. Des doses de 300 à 400 mg ont permis d'obtenir des augmentations prolongées du NAN  $\geq$  600 cellules/ $\mu$ L et du NAL  $\geq$  1 000 cellules/ $\mu$ L.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xolremdi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du syndrome WHIM (verrues, hypogammaglobulinémie, infections et myélokathexis) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

#### Autres informations

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques du mavorixafor sont présentés sous forme de moyenne géométrique (CV%) chez les adultes atteints du syndrome WHIM, sauf indication contraire. La  $C_{\max}$  du mavorixafor à l'état d'équilibre est de 3 304 (58,6 %) ng/mL et l'ASC de 0 à 24 heures ( $ASC_{0-24h}$ ) est de 13 970 (58,4 %) ng $\times$ h/mL après administration de 400 mg une fois par jour.

#### Absorption

Le temps médian (intervalle) pour atteindre la  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) du mavorixafor est de 2,8 heures (1,9 à 4 heures) à la dose recommandée maximale approuvée.

#### *Effet des aliments*

Repas riche en graisses : la  $C_{\max}$  du mavorixafor a diminué de 66 % et l'ASC a diminué de 55 % après l'administration d'une dose unique de Xolremdi 400 mg avec un repas riche en graisses (1 000 calories, 50 % de graisses) à des sujets sains.

Repas à faible teneur en graisses : la  $C_{\max}$  du mavorixafor a diminué de 55 % et l'ASC a diminué de 51 % après l'administration d'une dose unique de Xolremdi 400 mg avec un repas pauvre en graisses (500 calories, 25 % de graisses) à des sujets sains. De plus, une augmentation de 14 % de la  $C_{\max}$  et une diminution de 18 % de l'ASC du mavorixafor ont été observées après l'administration d'une dose unique de Xolremdi 400 mg avec un repas pauvre en graisses à des sujets sains après une nuit de jeûne comparé à un jeûne supplémentaire de 4 heures après la dose de Xolremdi (voir rubrique 4.2).

#### Distribution

Le volume de distribution du mavorixafor est de 120 L/kg. Le mavorixafor se lie à plus de 93 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*.

## Biotransformation

Le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, le CYP2D6, sont principalement responsables du métabolisme du mavorixafor.

## Élimination

La demi-vie terminale du mavorixafor était de 82 h avec une clairance apparente de 62 L/h après l'administration d'une dose unique de Xolremdi 400 mg chez des sujets sains. Le mavorixafor présente une clairance apparente au moins partielle non linéaire ; toutefois, ce phénomène n'est pas cliniquement significatif à la dose recommandée approuvée.

Après une dose orale unique de mavorixafor radiomarqué, 74,2 % de la dose administrée ont été récupérés, dont 61,0 % dans les fèces et 13,2 % (3 % sous forme inchangée) dans les urines au cours de la période de collecte de 240 heures chez des sujets sains.

## Linéarité/non-linéarité

Le mavorixafor présente une pharmacocinétique non linéaire avec des augmentations plus que proportionnelles à la dose de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-24h}$  sur la plage de doses comprises entre 50 mg (0,125 fois la dose recommandée) et 400 mg. L'état d'équilibre du mavorixafor est atteint après environ 9 à 12 jours chez les sujets sains ayant reçu la dose maximale recommandée autorisée.

## Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans l'étude 2, les niveaux moyens de NAN pour les doses comprises entre 50 et 200 mg sont généralement restés inférieurs au seuil de bénéfice clinique de 500 cellules/ $\mu$ L pendant l'intervalle d'administration de 24 heures. Pour les doses de 300 mg et 400 mg, les niveaux moyens de NAN ont dépassé le seuil environ 1 heure après l'administration et sont restés supérieurs ou égaux au seuil pendant tout l'intervalle d'administration. Une dose de mavorixafor de 300/400 mg une fois par jour a été nécessaire pour obtenir une  $ASC_{NAN} \geq 600/\mu$ L et une  $ASC_{NAL} \geq 1\ 000/\mu$ L.

## Études d'interactions médicamenteuses

Pour des informations concernant les interactions avec d'autres médicaments, voir rubrique 4.5.

Autres médicaments : aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de la caféine (substrat du CYP1A2), du losartan (substrat du CYP2C9), de l'oméprazole (substrat du CYP2C19), du furosémide (substrat d'OAT1 et d'OAT3) et des contraceptifs oraux après une utilisation concomitante avec le mavorixafor.

## Populations particulières

### *Insuffisance hépatique*

Le mavorixafor est métabolisé par le foie. L'effet d'une insuffisance hépatique modérée à sévère sur la pharmacocinétique du mavorixafor n'a pas été étudié (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance rénale*

La clairance rénale constitue une voie d'excrétion mineure du mavorixafor.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du mavorixafor en cas d'insuffisance rénale légère à modérée ( $CL_{cr}$  de 30 à moins de 90 mL/min). La pharmacocinétique du mavorixafor n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

### *Sujets âgés*

Dans les études cliniques de Xolremdi chez les patients atteints du syndrome WHIM, 2 patients (5 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et aucun patient n'était âgé de 75 ans ou plus. Les études cliniques n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

### *Race/ethnie*

L'effet de la race/ethnie sur l'exposition systémique au mavorixafor n'est pas connu.

### *Genre*

L'effet du genre sur l'exposition systémique au mavorixafor n'est pas connu.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition comparables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique : toxicité testiculaire, hépatotoxicité, dégénérescence et atrophie rétinienne.

### Génotoxicité

Le mavorixafor ne s'est pas révélé génotoxique lors d'un essai de mutation inverse sur des bactéries *in vitro* (test d'Ames), lors d'un test d'aberration chromosomique sur culture de lymphocytes humains *in vitro*, ni lors d'un test du micronoyau sur la moelle osseuse de rat *in vivo*.

### Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer les effets du mavorixafor sur la reproduction et le développement embryonnaire et fœtal. La signalisation CXCR4/SDF-1 joue un rôle important dans le développement embryo-fœtal et placentaire des mammifères. Chez la souris knock-out CXCR4<sup>-/-</sup>, l'inactivation du gène est létale pour l'embryon et est à l'origine de divers effets délétères sur le développement, notamment sur les systèmes hématopoïétique, cardiovasculaire et nerveux. Les taux de CXCR4/SDF-1 jouent également un rôle clé dans la stimulation de la prolifération et de la différenciation du trophoblaste, nécessaires à la croissance et à la fonction placentaires chez l'homme. Sur la base de son mécanisme d'action, Xolremdi peut avoir des effets nocifs pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

L'effet du mavorixafor sur la fertilité mâle ou femelle n'a pas été étudié dans les études de toxicologie de la reproduction dédiées.

Dans une étude de 39 semaines avec instauration du traitement chez de jeunes chiens prépubères, des modifications testiculaires de type dégénérescence/atrophie des tubes séminifères comprenant une déplétion des cellules souches spermatogoniales ont été observées à des niveaux d'exposition équivalents à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH). Ces modifications n'ont pas été observées dans une étude de 13 semaines chez des chiens mâles sexuellement matures ni dans une étude de 26 semaines chez des chiens juvéniles menée pendant la période de la puberté. Le mécanisme par lequel le mavorixafor peut exercer cet effet n'est pas connu, mais un lien avec l'action pharmacologique du mavorixafor ne peut être exclu.

Aucune donnée n'est disponible sur la récupération de cet effet.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

### Contenu de la gélule

Silice colloïdale anhydre (E 551)  
Croscarmellose sodique (E 468)  
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E 341(ii))  
Cellulose microcristalline (E 460(i))  
Laurilsulfate de sodium  
Stéarylfumarate de sodium

### Enveloppe de la gélule

Indigotine (E 132)  
Gélatine (E 441)  
Dioxyde de titane (E 171)

### Encre d'impression

Hydroxyde d'ammonium, concentré (E 527)  
Oxyde de fer noir (E 172)  
Alcool isopropylique  
Butanol  
Propylène glycol (E 1520)  
Gomme laque dans éthanol (E 904)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après ouverture du flacon : 45 jours.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon blanc rond en polyéthylène haute densité doté d'un bouchon à vis de 38 mm avec sécurité enfant, portant une étiquette. Chaque flacon contient un absorbeur d'humidité placé entre la bobine de rayonne et le bouchon.

Boîtes de 60, 90 ou 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH  
Hohenstaufengasse 9/DG  
1010 Vienne  
Autriche

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Xolremdi dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, incluant les moyens de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Le programme éducatif est destiné à réduire le risque potentiel de toxicité embry-fœtale associé à Xolremdi.

Le titulaire de l'AMM doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Xolremdi est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Xolremdi aient accès au dossier éducatif suivant ou se le voient remettre :

- Le matériel éducatif destiné aux médecins

Le titulaire de l'AMM doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Xolremdi est commercialisé, tous les patients/aidants susceptibles d'utiliser Xolremdi se voient remettre le dossier éducatif suivant :

- La Carte patient

#### **Matériel éducatif destiné aux médecins**

- Le Résumé des caractéristiques du produit
- Le Guide à l'usage des professionnels de santé
- **Guide à l'usage des professionnels de santé**
  - Xolremdi peut être nocif pour l'embryon et le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.
  - Xolremdi est contre-indiqué chez la femme enceinte.
  - Le statut de grossesse des patientes en âge de procréer et ayant des activités reproductives doit être vérifié avant le début du traitement par Xolremdi.
  - Les patientes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse en utilisant une méthode de contraception efficace (par exemple, une méthode de contraception à double barrière) pendant le traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose.
  - Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement par Xolremdi et pendant au moins trois semaines après l'arrêt du traitement.
  - Le traitement par Xolremdi doit être interrompu si une patiente planifie ou débute une grossesse pendant le traitement.
  - Une carte patient est incluse dans la boîte du médicament et le professionnel de santé doit informer chaque patiente en âge de procréer et chaque patient de sexe masculin ayant une partenaire en âge de procréer, avant le début du traitement, de la finalité de cette carte et de son importance.
  - Des mesures appropriées doivent être prises en cas de découverte d'une grossesse et la patiente doit être conseillée sur les actions possibles par un spécialiste.

#### **Matériel éducatif pour les patients :**

- La notice
- La Carte patient
- **La carte patient :**
  - Mise en garde de ne pas prendre Xolremdi en cas de grossesse. Xolremdi entraîne un risque potentiel pour l'enfant à naître.
  - Souligner la nécessité pour les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace (contraception à double barrière) pendant le traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose.
  - Souligner la nécessité pour les hommes d'utiliser une contraception efficace lors des rapports sexuels avec une partenaire en âge de procréer, pendant le traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose.
  - Demander aux patients de contacter immédiatement leur professionnel de la santé en cas de suspicion de grossesse.
  - Encourager les patients à lire la notice pour obtenir des informations supplémentaires et des conseils.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d'étudier l'efficacité et la sécurité à long terme du mavorixafor dans le traitement du syndrome WHIM (verrues, hypogammaglobulinémie, infections et myélokathexis) visant à augmenter le nombre de neutrophiles et de lymphocytes matures circulants chez les patients de 12 ans et plus, le titulaire de l'AMM devra mener et soumettre une étude non interventionnelle à partir d'un registre de patients recueillant les critères d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité.	Annuellement (dans le cadre de la réévaluation annuelle)
Afin d'assurer une surveillance adéquate de l'efficacité et de la sécurité du mavorixafor chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints du syndrome WHIM (verrues, hypogammaglobulinémie, infections et myélokathexis) visant à augmenter le nombre de neutrophiles et de lymphocytes matures circulants, le titulaire de l'AMM fournira des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant l'efficacité et la sécurité du mavorixafor.	Annuellement (dans le cadre de la réévaluation annuelle)

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xolremdi 100 mg gélules  
mavorixafor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 100 mg de mavorixafor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

60 gélules  
90 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après ouverture, utiliser dans les 45 jours.  
Date d'ouverture :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xolremdi

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xolremdi 100 mg gélules  
mavorixafor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 100 mg de mavorixafor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

60 gélules  
90 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après ouverture, utiliser dans les 45 jours.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA CARTE PATIENT

Carte patient pour Xolremdi (mavorixafor)

### GROSSESSE ET CONTRACEPTION

Cette carte contient des informations importantes sur Xolremdi.

- Ne prenez pas Xolremdi si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, car il pourrait être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception très efficace (par exemple, une contraception à double barrière) pendant le traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose.
- Si vous êtes un homme et que votre partenaire féminine est en âge de procréer, vous devez utiliser des préservatifs pendant votre traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose.
- Si vous pensez que vous êtes enceinte ou que votre partenaire est enceinte, contactez immédiatement votre médecin.

Veillez également lire attentivement la notice, car elle contient des informations importantes. Si vous avez des questions sur Xolremdi, parlez-en à votre médecin.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Xolremdi 100 mg gélules mavorixafor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- À l'intérieur de la boîte, vous trouverez une carte patient que vous devez lire attentivement.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xolremdi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xolremdi
3. Comment prendre Xolremdi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xolremdi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Xolremdi et dans quels cas est-il utilisé

Xolremdi contient la substance active mavorixafor. Le mavorixafor appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'autres immunostimulants.

Xolremdi est utilisé pour traiter le syndrome WHIM (verrues, hypogammaglobulinémie, infections et myélokathexis) chez les patients âgés de 12 ans et plus.

L'hypogammaglobulinémie est un trouble défini par un taux d'anticorps faible. La myélokathexis est un trouble dans lequel l'organisme ne parvient pas à libérer les cellules sanguines arrivées à maturité de la moelle osseuse.

Le syndrome WHIM est une maladie héréditaire causée par des mutations génétiques (modifications des gènes) qui affectent le système immunitaire, rendant plus difficile la lutte de l'organisme contre les infections. Xolremdi est utilisé chez les patients atteints du syndrome WHIM causé par une modification du gène *CXCR4*.

La substance active de Xolremdi, le mavorixafor, agit en augmentant la migration des cellules immunitaires de la moelle osseuse vers le sang. L'augmentation du nombre de cellules immunitaires dans le sang diminue le risque d'infections chez les patients atteints du syndrome WHIM.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xolremdi

##### Ne prenez jamais Xolremdi

- si vous êtes allergique au mavorixafor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes enceinte ;

- si vous prenez des médicaments qui sont transformés dans l'organisme par une enzyme (protéine) du foie appelée CYP2D6, tels que des médicaments utilisés pour :
  - soulager la toux (comme la codéine, le dextrométhorphan),
  - traiter la douleur (comme la codéine, le tramadol).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xolremdi

- si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse ;
- si vous présentez des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc (activité électrique anormale du cœur qui affecte son rythme), tels que :
  - hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang),
  - insuffisance cardiaque congestive (lorsque le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait),
  - syndrome du QT long (rythme cardiaque comportant des battements de cœur rapides et anarchiques), ou si vous prenez des médicaments qui peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QTc ou qui augmentent les taux de Xolremdi dans le sang (voir « Autres médicaments et Xolremdi »).

Cela peut augmenter le risque d'effets indésirables graves affectant l'activité électrique du cœur, tels que torsades de pointes (activité électrique anormale du cœur avec troubles du rythme mettant en jeu le pronostic vital), arythmies graves (battements de cœur anormaux ou irréguliers) et mort subite. Dans ce cas, votre médecin corrigera tout facteur de risque modifiable d'allongement de l'intervalle QTc, et vérifiera l'activité électrique de votre cœur avant et pendant le traitement par Xolremdi. Il pourra décider de vous prescrire une dose plus faible ou vous déconseiller de prendre Xolremdi.

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 12 ans. Il n'a pas été étudié chez ces patients.

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de 2 à 11 ans, car on ne sait pas s'il est sûr. Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 2 ans, car il peut entraîner des troubles du développement.

### **Autres médicaments et Xolremdi**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments et compléments **ne doivent pas être pris en même temps que Xolremdi** car ils peuvent réduire l'efficacité de Xolremdi en diminuant la quantité de Xolremdi dans le sang.

Informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre Xolremdi si vous prenez l'un des médicaments suivants pour :

- traiter l'anxiété et la dépression (**millepertuis**) ;
- traiter le cancer (tels que : **apalutamine, enzalutamide, mitotane**) ;
- traiter les crises d'épilepsie et d'autres affections (tels que : **carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital**) ;
- traiter les infections (**rifampicine**, uniquement si elle est utilisée pendant  $\geq 5$  jours).

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Xolremdi en augmentant la quantité de Xolremdi dans le sang :

- médicaments utilisés pour traiter les mycoses (tels que : **fluconazole, itraconazole, kétoconazole**) ;
- antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que : **clarithromycine, érythromycine**) ;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression (tel que : **néfazodone**) ;
- médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques (tels que : **amiodarone, diltiazem, vérapamil**).

Xolremdi peut augmenter les effets indésirables des médicaments suivants en augmentant la quantité de ces médicaments dans le sang :

- médicaments utilisés pour soulager les allergies (tel que : **fexofénadine**) ;
- médicaments utilisés pour traiter les maladies du sang (tels que : **dabigatran éxétilate, edoxaban**) ;
- médicaments pour traiter les infections virales (tel que : **télaprévir**) ;
- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA (tel que : **atazanavir**) ;
- médicaments pour traiter le cancer (tel que : **ribociclib, céritinib, évérolimus**) ;
- antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (tel que : **télithromycine**) ;
- médicaments pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil (tels que : **midazolam, alprazolam**).
- un médicament pour traiter une maladie du cœur (**digoxine**).

Xolremdi peut réduire l'efficacité des médicaments suivants en diminuant la quantité de ces médicaments dans le sang :

- **metformine**, un médicament utilisé pour traiter le diabète.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables graves touchant l'activité électrique du cœur lorsqu'ils sont pris avec Xolremdi :

- médicaments utilisés pour traiter des battements cardiaques irréguliers (tels que : **amiodarone, disopyramide, procaïnamide**) ;
- autres médicaments qui affectent l'activité électrique du cœur (tels que : **chloroquine, halofantrine, clarithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, azithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine, bépridil, pimozide et l'ondansétron intraveineux**).

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus, informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Xolremdi.

### **Xolremdi avec des aliments et boissons**

Vous devez éviter de consommer des aliments et boissons contenant du pamplemousse, car le pamplemousse peut augmenter le risque d'effets indésirables de Xolremdi.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte, car il peut être nocif pour l'enfant à naître. Un test de grossesse négatif est indispensable avant le début du traitement.

Il existe peu ou pas de données sur son utilisation pendant la grossesse. En raison de son mode d'action, ce médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître.

#### Contraception féminine et masculine

A l'intérieur de la boîte de Xolremdi, vous trouverez une carte patient que vous devez lire attentivement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception très efficace (par exemple, une contraception double barrière telle que préservatif plus diaphragme) pendant le traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines qui suivent la dernière dose. Votre médecin peut vous conseiller sur les méthodes de contraception appropriées. Si vous débutez une grossesse au cours du traitement, informez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes un homme, vous devez utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels avec une partenaire féminine en âge de procréer pendant votre traitement par Xolremdi et pendant les trois semaines suivant la dernière dose. Vous devez informer votre médecin si votre partenaire tombe enceinte.

### Allaitement

Xolremdi n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si Xolremdi passe dans le lait maternel. Un risque pour le bébé ne peut être exclu.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous du ou des risques potentiels du traitement par Xolremdi pendant l'allaitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Xolremdi sur la fertilité masculine ou féminine. Sur la base des études animales, Xolremdi pourrait réduire la fertilité chez l'homme. Vous devez en discuter avec votre médecin avant de commencer le traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Xolremdi peut avoir un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous avez des vertiges ou des évanouissements, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

### **Xolremdi contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Xolremdi**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Xolremdi est de :

- Pour les patients pesant **plus de 50 kg** : 400 mg (quatre gélules de 100 mg) par voie orale, au moins 30 minutes avant le petit déjeuner, l'estomac vide après une nuit de jeûne.
- Pour les patients pesant **50 kg** ou moins : 300 mg (trois gélules de 100 mg) par voie orale, au moins 30 minutes avant le petit déjeuner, l'estomac vide après une nuit de jeûne.

Votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent entraîner des effets indésirables graves lorsqu'ils sont pris en même temps que Xolremdi.

Les gélules de Xolremdi doivent être avalées entières et ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou croquées.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Xolremdi est destiné à être utilisé chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Ne donnez pas ce médicament aux enfants âgés de 2 à 11 ans, car on ne sait pas s'il est sûr.

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 2 ans, car il peut entraîner des troubles du développement.

### **Si vous avez pris plus de Xolremdi que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris plus de Xolremdi que vous n'auriez dû, arrêtez de prendre ce médicament et informez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Xolremdi**

Si vous oubliez de prendre ce médicament le matin, ne prenez pas votre dose ce jour-là et prenez la dose suivante le lendemain matin comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Xolremdi**

Votre médecin doit déterminer pendant combien de temps vous devez prendre Xolremdi et quand le traitement peut être arrêté. N'arrêtez pas de prendre votre médicament tant que votre médecin ne vous l'a pas demandé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Nausées
- Mal de ventre (douleur abdominale)
- Indigestion (dyspepsie)
- Diarrhée
- Vomissements
- Maux de tête
- Éruption cutanée, incluant une éruption de petites taches plates de coloration anormale (rash maculeux), une éruption accompagnée de démangeaisons (rash prurigineux) et une éruption de petites taches surélevées (rash papuleux).

### **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vertiges
- Évanouissement (syncope)
- Saignement de nez (épistaxis)
- Peau sèche
- Plaques rouges et squameuses sur la peau, accompagnées de démangeaisons et d'inconfort (dermatite psoriasiforme)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Xolremdi**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après la première ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 45 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xolremdi**

- La substance active est le mavorixafor. Chaque gélule contient 100 mg de mavorixafor.
- Les autres composants sont :  
Contenu de la gélule : silice colloïdale anhydre (E 551), croscarmellose sodique (E 468), hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E 341 (ii)), cellulose microcristalline (E 460 (i)), laurilsulfate de sodium et stéarylfumarate de sodium. Voir rubrique 2, « Xolremdi contient du sodium ».  
Enveloppe de la gélule : indigotine (E 132), gélatine (E 441) et dioxyde de titane (E 171).  
Encre d'impression : hydroxyde d'ammonium, concentré (E 527), oxyde de fer noir (E 172), alcool isopropylique, butanol, propylène glycol (E 1520) et gomme laque dans de l'éthanol (E 904).

### **Comment se présente Xolremdi et contenu de l'emballage extérieur**

Xolremdi 100 mg se présente sous la forme d'une gélule blanche opaque, avec une coiffe bleu clair. Le corps blanc de la gélule porte l'inscription « 100 mg » imprimée à l'encre noire et la coiffe bleu clair de la gélule porte l'inscription « MX4 » imprimée à l'encre noire.

Xolremdi est conditionné dans un flacon blanc rond en polyéthylène haute densité doté d'un bouchon à vis avec sécurité enfant, avec absorbeur d'humidité intégré et portant une étiquette. Le flacon contient 60, 90 ou 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH  
Hohenstaufengasse 9/DG  
1010 Vienne  
Autriche

### **Fabricant**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 1 - 2  
73614 Schorndorf  
Allemagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR  
LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES, PRESENTEES PAR  
L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

**Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :**

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.