

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolremdi 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg mavorixafor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Ondoorzichtige harde capsules van gelatine, maat 1 (lengte ca. 19,4 mm), met een witte hals en een lichtblauwe dop. De witte capsulehals heeft de opdruk "100 mg" in zwarte inkt en de lichtblauwe capsuledop heeft de opdruk "MX4" in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xolremdi is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van het WHIM-syndroom (wratten, hypogammaglobulinemie, infecties en myelokathexis) om het aantal rijpe neutrofielen en lymfocyten in de bloedbaan te verhogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling mag alleen worden gestart door gespecialiseerde artsen met ervaring in de diagnose of behandeling van immuundeficiënties.

Dosering

De aanbevolen dosering is:

- Gewicht boven de 50 kg: 400 mg (vier capsules van 100 mg) eenmaal daags oraal op een lege maag na een nacht vasten en ten minste 30 minuten vóór een maaltijd.
- Gewicht onder of gelijk aan 50 kg: 300 mg (drie capsules van 100 mg) eenmaal daags oraal op een lege maag na een nacht vasten en ten minste 30 minuten vóór een maaltijd.

Gemiste dosis

Als een dosis is gemist, moet de volgende dosis volgens het schema worden ingenomen. De patiënt mag geen dubbele dosis nemen om een gemiste dosis in te halen.

Dosisaanpassingen

Gelijktijdig gebruik van Xolremdi en sterke of matige CYP3A4-remmers

Bij gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A4-remmer moet de dagelijkse dosis worden verlaagd naar 200 mg.

Bij gelijktijdig gebruik met een matige CYP3A4-remmer moeten bijwerkingen van Xolremdi die mogelijk verband houden met een verhoogde blootstelling aan mavorixafor vaker worden gemonitord (zie rubriek 4.5) en moet de dagelijkse dosis Xolremdi, indien klinisch noodzakelijk, in stappen van 100 mg worden verlaagd, maar niet tot een dosis onder de 200 mg.

Gelijktijdig gebruik van Xolremdi en P-gp-remmers

Bij gelijktijdig gebruik met een P-gp-remmer moeten bijwerkingen van Xolremdi die mogelijk verband houden met een verhoogde blootstelling aan mavorixafor vaker worden gemonitord (zie rubriek 4.5) en moet de dagelijkse dosis Xolremdi, indien klinisch noodzakelijk, in stappen van 100 mg worden verlaagd, maar niet tot een dosis onder de 200 mg.

Speciale patiënten

Risico op QTc-verlenging

Bij patiënten met risicofactoren voor QTc-verlenging en/of bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval kunnen verlengen, is beoordeling en monitoring van de QTc vereist (zie rubriek 4.4). Als dosisverlaging nodig is, moet de dagelijkse dosis in stappen van 100 mg worden verlaagd, maar niet tot een dosis onder de 200 mg. Staken van Xolremdi kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens over patiënten van 65 jaar en ouder.

Nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Xolremdi zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 30 ml/min) of terminaal nierfalen (creatinineklaring minder dan 15 ml/min). Het wordt niet aanbevolen om Xolremdi toe te dienen aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminaal nierfalen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring \geq 30 ml/min, alsmede bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Xolremdi zijn niet vastgesteld bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score \geq 7). Xolremdi wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Xolremdi bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 11 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Xolremdi mag niet worden gebruikt bij kinderen < 2 jaar, want blootstelling aan mavorixafor kan ontwikkelingsstoornissen veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

Xolremdi is bedoeld voor oraal gebruik.

De capsule moet worden ingenomen op een lege maag na een nacht vasten en ten minste 30 minuten vóór een maaltijd (zie rubriek 5.2).

Om de werkzaamheid en stabiliteit van het product te waarborgen, moeten de capsules in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden geopend, gebroken of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik in combinatie met geneesmiddelen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP2D6 (bijv. dextromethorfan, codeïne, tramadol) (zie rubriek 4.5).

Tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4, 4.6 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Reproductietoxiciteit

Op basis van het werkingsmechanisme kan mavorixafor schade veroorzaken aan de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.3, 4.6 en 5.3).

De zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en die seksueel actief zijn, moet worden geverifieerd voordat met Xolremdi wordt gestart. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten voorkomen dat ze zwanger worden door gebruik van een effectieve anticonceptiemethode (bijv. anticonceptie met dubbele barrière) tijdens de behandeling met Xolremdi en gedurende drie weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.6 en 5.3).

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap terwijl ze Xolremdi gebruiken en gedurende ten minste drie weken na het stoppen van de behandeling.

Als blootstelling aan mavorixafor tijdens de zwangerschap heeft plaatsgevonden, moet de vrouwelijke patiënt onmiddellijk contact opnemen met haar arts en de behandeling met mavorixafor worden gestaakt.

Om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te helpen het mogelijke risico op embryofoetale toxiciteit tot een minimum te beperken, wordt er een gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg verspreid onder de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met de behandeling van het WHIM-syndroom en wordt de productverpakking voorzien van een kaart voor patiënten.

QTc-verlenging

Mavorixafor veroorzaakt concentratieafhankelijke QTc-verlenging (zie rubriek 5.1). Gelijktijdig gebruik van Xolremdi met andere producten die het QTc-interval verlengen, kan leiden tot een grotere toename van het QTc-interval en bijwerkingen die gepaard gaan met verlenging van het QTc-interval, waaronder torsade de pointes, andere ernstige aritmieën en plotselinge dood.

Alle aanpasbare risicofactoren voor QTc-verlenging moeten worden gecorrigeerd en de QTc moet bij baseline worden beoordeeld en tijdens de behandeling als klinisch geïndiceerd worden gemonitord bij patiënten met risicofactoren voor QTc-verlenging (bijv. congestief hartfalen, lang QT-syndroom, hypokaliëmie) of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de blootstelling verhogen aan mavorixafor en/of aan werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval kunnen verlengen. Dosisverlaging (zie rubriek 4.2) of staken van Xolremdi kan nodig zijn.

Patiënten zonder bevestigde CXCR4-genvarianten

De werkzaamheid en veiligheid van Xolremdi zijn niet vastgesteld bij patiënten met het WHIM-syndroom die geen drager zijn van pathogene CXCR4-varianten.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie betreffende Xolremdi over geneesmiddelinteracties met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen staat samengevat in tabel 1, tabel 2 en tabel 3.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Tabel 1: Effect van Xolremdi op andere geneesmiddelen (voorbeelden zijn niet uitputtend)

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max}, C_{min}^a	Aanbeveling over gelijktijdige toediening met Xolremdi
<i>CYP2D6-substraten</i>		
bijv. dextromethorfan, codeïne, tramadol	<i>Dextromethorfan</i> ^b ↑ C _{max} met 6,5 keer (5,1 tot 8,3) ↑ AUC met 9 keer (6,5 tot 12,3).	Mavorixafor is een CYP2D6-remmer. Gelijktijdig gebruik van Xolremdi met geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP2D6 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Na het staken van mavorixafor kan het remmende effect op CYP2D6 aanhouden; een uitwasperiode van ongeveer 30 dagen (overeenkomend met 9 halfwaardetijden) moet worden overwogen voordat wordt gestart met de behandeling met geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP2D6.
<i>CYP3A4-substraten</i>		
bijv. midazolam, alprazolam, everolimus, telitromycine, telaprevir, ceritinib, ribociclib, atazanavir	<i>Midazolam</i> ^b ↑ C _{max} met 1,1 keer (1,0 tot 1,3) ↑ AUC met 1,7 keer (1,4 tot 2,1).	Mavorixafor is een CYP3A4-remmer. Bij gelijktijdig gebruik met CYP3A4-substraten, waarbij minimale veranderingen in de substraatconcentratie kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen, moeten CYP3A4-substraatgerelateerde bijwerkingen vaker worden gemonitord.
<i>P-gp-substraten</i>		
digoxine	<i>Digoxine</i> ^c ↑ C _{max} met 1,5 keer (1,3 tot 1,8) ↑ AUC met 1,6 keer (1,4 tot 1,9)	Indien Xolremdi gelijktijdig met digoxine wordt gebruikt, moeten de serumconcentraties van digoxine worden gemeten voordat met het gelijktijdig gebruik van Xolremdi wordt begonnen en moet het monitoren van de serumconcentraties van digoxine worden voortgezet volgens de aanbevelingen in de SmPC voor digoxine.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max}, C_{min}^a	Aanbeveling over gelijktijdige toediening met Xolremdi
<i>Andere P-gp-substraten</i> bijv. dabigatran etexilaat, edoxaban, fexofenadine	Interactie is niet onderzocht.	Indien Xolremdi gelijktijdig met andere P-gp-substraten wordt gebruikt, waarbij minimale veranderingen in de substraatconcentratie tot ernstige bijwerkingen kunnen leiden, moeten de aan het P-gp-substraat gerelateerde bijwerkingen vaker worden gemonitord.
<i>OCT2/MATE1-substraten</i>		
metformine	<i>Metformine</i> ^d ↓ C _{max} met 35% (17 tot 49%) ↓ AUC met 35% (20 tot 47%)	Monitor op glykemische controle en pas indien nodig de dosis metformine aan. Mavoxifafor kan de gemiddelde C _{max} en AUC van metformine verlagen, wat de effectiviteit van metformine kan verminderen. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend.

^a Alle onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd bij gezonde proefpersonen.

^b Gelijktijdig gebruik met Xolremdi 400 mg

^c Gelijktijdig gebruik van één orale dosis van een transportercocktail met 0,25 mg digoxine en Xolremdi in een dosering tot *steady state* (400 mg/dag)

^d Gelijktijdig gebruik van één orale dosis van een transportercocktail met 10 mg metformine in een enkelvoudige dosis en Xolremdi in een dosering tot *steady state* (400 mg/dag)

Tabel 2: Effect van andere geneesmiddelen op Xolremdi (voorbeelden zijn niet uitputtend)

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max}, C_{min}^a	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Xolremdi
<i>CYP3A4-inductoren</i>		
bijv. apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne, rifampicine, fenobarbital, sint-janskruid	Interactie is niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Mavoxifafor C _{max} ↓ Mavoxifafor AUC	Mavoxifafor is een CYP3A4-substraat. Gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A4-inductor zal naar verwachting de concentratie van mavoxifafor verlagen, wat het therapeutische effect van Xolremdi kan verminderen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Xolremdi
Sterke of matige CYP3A4-remmers		
bijv. itraconazol, amiodaron, diltiazem, fluconazol, ketoconazol, claritromycine, erytromycine, nefazodon.	<p><i>Itraconazol</i>^b</p> <p>↑ Blootstelling aan mavorixafor met ongeveer 2 keer</p> <p><i>Verwachting:</i></p> <p>↑ Mavorixafor C_{max}</p> <p>↑ Mavorixafor AUC</p>	<p>Mavorixafor is een CYP3A4-substraat. Gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A4-remmers zal naar verwachting de blootstelling aan mavorixafor verhogen en kan het risico op bijwerkingen verhogen.</p> <p>Bij gecombineerd gebruik met een sterke CYP3A4-remmer moet de dagelijkse dosis worden verlaagd naar 200 mg (zie rubriek 4.2).</p> <p>Bij gebruik met een matige CYP3A4-remmer moeten bijwerkingen vaker worden gemonitord en moet de dagelijkse dosis, <i>indien klinisch noodzakelijk</i>, in stappen van 100 mg worden verlaagd, maar niet tot een dosis onder de 200 mg (zie rubriek 4.2).</p>
P-gp-remmers		
itraconazol (200 mg), verapamil	<p><i>Itraconazol</i>^b</p> <p>↑ Blootstelling aan mavorixafor met ongeveer 2 keer</p> <p><i>Verwachting:</i></p> <p>↑ Mavorixafor C_{max}</p> <p>↑ Mavorixafor AUC</p>	<p>Mavorixafor is een substraat van P-gp. Indien Xolremdi gelijktijdig met P-gp-remmers wordt gebruikt, moeten bijwerkingen van Xolremdi die mogelijk verband houden met een toename van de blootstelling aan mavorixafor vaker worden gemonitord en moet de dagelijkse dosis Xolremdi, <i>indien klinisch geïndiceerd</i>, in stappen van 100 mg worden verlaagd, maar niet tot een dosis onder de 200 mg (zie rubriek 4.2).</p>

^a Alle onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd bij gezonde proefpersonen.

^b Gelijktijdig gebruik van 200 mg Xolremdi en 200 mg itraconazol.

Tabel 3: Interactie van antiaritmica en andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C _{min}	Aanbeveling over gelijktijdige toediening met Xolremdi
<p>Antiaritmica (waaronder, maar niet uitsluitend amiodaron, disopyramide, procaïnamide, kinidine en sotalol)</p> <p>Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (waaronder, maar niet uitsluitend chloroquine, halofantrine, claritromycine, ciprofloxacine, levofloxacine, azitromycine, haloperidol, methadon, moxifloxacine, bepridil, pimozide en intraveneus ondansetron)</p>	<p>Interactie is niet onderzocht.</p> <p>Verlengen naar verwachting het QTc-interval</p>	<p>Xolremdi veroorzaakt concentratieafhankelijke QTc-verlenging. Gelijktijdig gebruik van Xolremdi met andere producten die gepaard gaan met QTc-verlenging kan leiden tot een toename van het QTc-interval (zie rubriek 4.4 en 5.1).</p> <p>Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval kunnen verlengen, zijn QTc-beoordeling en -monitoring vereist (zie rubriek 4.2 en 4.4). Als dosisverlaging nodig is, moet de dagelijkse dosis worden verlaagd met stappen van 100 mg, maar niet tot een dosis onder de 200 mg. Staken van Xolremdi kan nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).</p>

Voeding

Patiënten moet worden geadviseerd om het eten of drinken van producten met grapefruit (pompelmoes) te vermijden, omdat grapefruit een sterke CYP3A4-remmer is en het risico op bijwerkingen van Xolremdi kan verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en die seksueel actief zijn, moet worden geverifieerd voordat met Xolremdi wordt gestart. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken (bijv. anticonceptie met dubbele barrière) tijdens de behandeling met Xolremdi en gedurende drie weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap terwijl ze Xolremdi gebruiken en gedurende ten minste drie weken na het stoppen van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mavorixafor bij zwangere vrouwen.

Afgaande op het werkingsmechanisme kan mavorixafor schade veroorzaken aan de foetus wanneer toegediend aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3).

Xolremdi is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Als blootstelling aan mavorixafor tijdens de zwangerschap heeft plaatsgevonden, dient de vrouwelijke patiënt onmiddellijk contact op te nemen met haar arts en moet de behandeling met mavorixafor worden gestaakt.

Borstvoeding

Mavorixafor is niet onderzocht bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of mavorixafor/metabolieten in de moedermelk van mens en dier worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling en gedurende drie weken na de laatste dosis of dat de behandeling met Xolremdi moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van Xolremdi voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van mavorixafor op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Het effect van mavorixafor op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen is niet onderzocht in daartoe aangewezen onderzoeken naar reproductietoxicologie. In chronische toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering werden testiculaire veranderingen waargenomen in één onderzoek waarin de behandeling bij jonge prepuberale honden werd gestart. De relevantie van deze bevindingen voor mannelijke patiënten is niet bekend (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xolremdi kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te gebruiken als ze bijwerkingen op het zenuwstelsel krijgen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens die hieronder staan vermeld, geven de blootstelling weer bij 38 patiënten met het WHIM-syndroom die werden behandeld met mavorixafor, waarbij de behandelingsduur varieerde van korter dan 6 maanden (7 patiënten) tot 4 jaar (7 patiënten), met een mediane blootstellingsduur van 2 jaar. De meest waargenomen bijwerkingen, ongeacht de gemelde graad, waren gastro-intestinale effecten [misselijkheid (21,1%), diarree (18,4%), braken (13,2%), dyspepsie (10,5%), buikpijn (10,5%)], uitslag (13,2%) en hoofdpijn (10,5%).

Gastro-intestinale effecten kunnen optreden nadat met Xolremdi is gestart; deze reacties verdwijnen gewoonlijk binnen de eerste 3 maanden, zelfs als Xolremdi wordt voortgezet.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in klinische onderzoeken met mavorixafor zijn gemeld, staan hieronder vermeld in tabel 4. Het betrof hier twee klinische onderzoeken waarin 38 patiënten met het WHIM-syndroom een behandeling met mavorixafor kregen.

De bijwerkingen in tabel 4 staan vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse en -frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
	Syncope	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bloedneus	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak
	Diarree	Zeer vaak
	Dyspepsie	Zeer vaak
	Buikpijn	Zeer vaak
	Braken	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag*	Zeer vaak
	Droge huid	Vaak
	Psoriasisiforme dermatitis	Vaak

*de onderstaande groep bevat de volgende MedDRA-voorkeurstermen:

Uitslag: maculeuze uitslag, jeukende uitslag, papuleuze uitslag

Pediatrie patiënten

In het centrale fase 3-onderzoek X4P-001-103 waren 7 van de 14 met mavorixafor behandelde patiënten van 12 tot 18 jaar oud. Geen van de patiënten in het fase 2-onderzoek X4P-001-MKKA was jonger dan 18 jaar.

Het veiligheidsprofiel bij patiënten van 12 tot 18 jaar kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij de volledige patiëntengroep, met inbegrip van volwassenen en adolescentie patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum of specifieke therapeutische interventie om de eliminatie van mavorixafor te bevorderen. In geval van overdosering wordt geadviseerd de behandeling te staken en, indien klinisch geïndiceerd, een symptomatisch ondersteunende behandeling te starten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische en immunomodulerende middelen, Immunostimulantia, Immunostimulantia, Andere immunostimulantia, ATC-code: L03AX24

Werkingsmechanisme

Mavorixafor is een antagonist van CXC-chemokine receptor 4 (CXCR4) die de binding blokkeert van het CXCR4-ligand, stromaal afgeleide factor-1 α (SDF-1 α)/CXC-chemokineligand 12 (CXCL12). SDF-1/CXCR4 speelt een rol bij het transporteren en arriveren ('homing') van leukocyten van en naar het beenmergcompartiment. Functieverhogende ('gain-of-function'-) mutaties in het

CXCR4-receptorgen die voorkomen bij patiënten met het WHIM-syndroom leiden tot een verhoogde responsiviteit op CXCL12 en retentie van leukocyten in het beenmerg. Mavorixafor remt de respons op CXCL12 bij zowel wildtype als gemuteerde CXCR4-varianten die verband houden met het WHIM-syndroom. Behandeling met mavorixafor leidt tot een grotere mobilisatie van neutrofielen, lymfocyten en monocytten vanuit het beenmerg naar de perifere bloedsomloop.

Farmacodynamische effecten

Het absoluut aantal neutrofielen (ANC) en het absoluut aantal lymfocyten (ALC) piekten 4 uur na de toediening van Xolremdi en keerden binnen 24 uur na toediening terug naar baseline. Bij eenmaaldaagse doses van 50 mg (0,125 keer de maximaal aanbevolen dosis) tot 400 mg mavorixafor werd een hogere blootstelling aan mavorixafor bij *steady state* in verband gebracht met een langere gemiddelde tijd (uren) boven de ANC-drempel (TAT_{ANC}) van 500 cellen/ μ l en een langere gemiddelde tijd (uren) boven de ALC-drempel (TAT_{ALC}) van 1.000 cellen/ μ l gedurende een periode van 24 uur.

Cardiale elektrofysiologie

De maximale gemiddelde toename van het QTc-interval in een QT-onderzoek was 15,6 ms (bovengrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval = 19,8 ms) na toediening van 800 mg Xolremdi (2 keer de maximaal aanbevolen dosis) aan gezonde vrijwilligers. Zie rubriek 4.4.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Xolremdi werd beoordeeld in twee klinische onderzoeken. Onderzoek X4P-001-103 (hierna: onderzoek 1) was een centraal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch fase 3-onderzoek bij volwassen en adolescente patiënten (van 12 jaar en ouder) met het WHIM-syndroom. Onderzoek X4P-001-MKKA (hierna: onderzoek 2) was een ondersteunend open-label fase 2-onderzoek bij volwassen patiënten met het WHIM-syndroom.

Fase 3-onderzoek (centraal)

De werkzaamheid van Xolremdi bij volwassen en adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met het WHIM-syndroom werd beoordeeld in de 52 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van onderzoek 1. Alle geregistreerde patiënten hadden een door genotype bevestigde variant van CXCR4 die in overeenstemming was met het WHIM-syndroom, en een bevestigd $ANC \leq 400$ cellen/ μ l. Aan volwassenen en adolescenten met een gewicht > 50 kg werd 400 mg mavorixafor eenmaal daags oraal toegediend en aan adolescenten met een gewicht ≤ 50 kg 200 mg mavorixafor eenmaal daags. Patiënten mochten de immunoglobulinetherapie met dezelfde dosis voortzetten (maar niet starten). Gebruik van andere CXCR4-antagonisten of een granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) was niet toegestaan.

Eenendertig patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar de eenmaaldaagse dosering van placebo ($n = 17$) of mavorixafor ($n = 14$) gedurende 52 weken. De demografie en ziektekenmerken van de patiënten bij baseline staan vermeld in tabel 5.

Tabel 5: Demografie bij baseline en kenmerken bij baseline van patiënten met het WHIM-syndroom (onderzoek 1)

Demografie en ziektekenmerken	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Demografie		
Leeftijd (jaar), gemiddeld (SD)	22,1 (12,20)	30,9 (21,25)
Leeftijdsgroep, n (%)	-	-
12 tot 18 jaar	7 (50,0)	8 (47,1)
≥ 18 jaar	7 (50,0)	9 (52,9)
Geslacht, n (%)	-	-
Man	5 (35,7)	8 (47,1)
Vrouw	9 (64,3)	9 (52,9)

Demografie en ziektekenmerken	Xolremdi (N = 14)	Placebo (N = 17)
Ras, n (%)	-	-
Wit	13 (93)	16 (94)
Aziatisch	0	1 (6)
Anders	1 (7)	0
Ziektekenmerken		
Ig-gebruik bij baseline, n (%)	-	-
Ja	6 (42,9)	8 (47,1)
Absoluut aantal neutrofielen (ANC) bij baseline (cellen/ μ l), gemiddeld (SD)	155 (93,8)	281 (232,7)
Absoluut aantal lymfocyten (ALC) bij baseline (cellen/ μ l), gemiddeld (SD)	501 (204,8)	563 (199,1)

Afkortingen: SD = standaarddeviatie; Ig = immunoglobuline.

Opmerking: percentages worden berekend op basis van het aantal patiënten binnen elk kenmerk als noemer.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was verbetering in ANC, zoals gemeten aan de hand van de gemiddelde tijd (uren) boven de ANC-drempel (TAT_{ANC}) van 500 cellen/ μ l, wat gedurende een periode van 24 uur 4 keer tijdens het onderzoek werd beoordeeld (om de 3 maanden gedurende 12 maanden). Gedurende de periode van 52 weken was de TAT_{ANC} statistisch significant hoger bij patiënten die waren behandeld met mavorixafor vergeleken met placebo (zie tabel 6 en afbeelding 1).

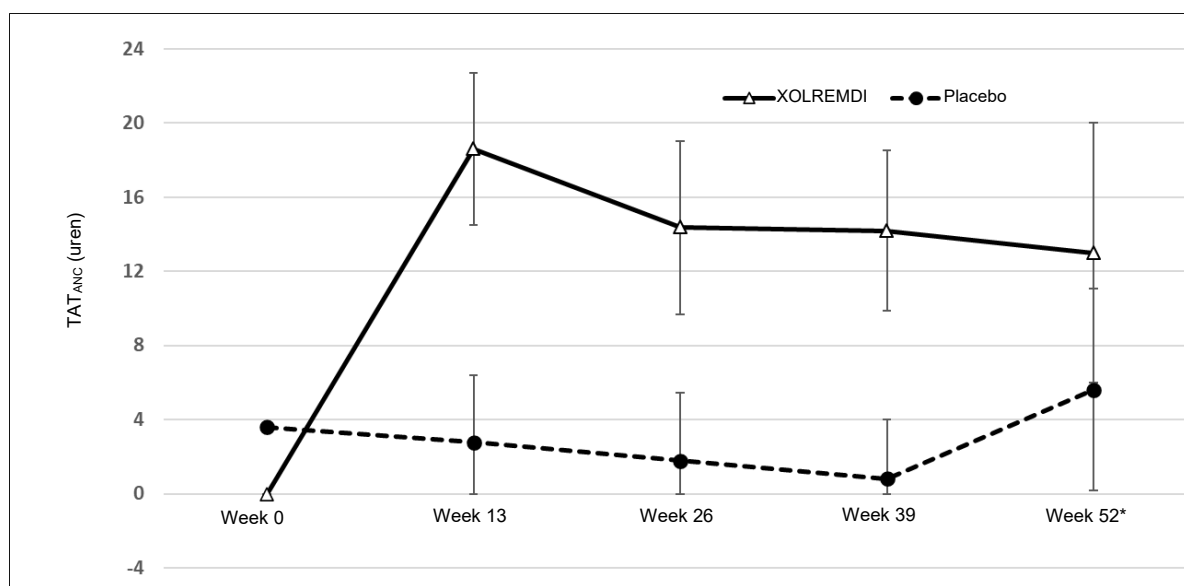
Tabel 6: Gemiddelde tijd (uren) boven de ANC-drempel (TAT_{ANC}) in onderzoek 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)	
TAT_{ANC} (uur)				
Baseline	Gemiddeld (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)	
Totale MMRM- resultaten	LS-gemiddelde (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)	
	LS-gemiddelde 95%-BI	(11,2, 18,9)	(0,0, 5,9)	
	Verschil met placebo:			
	LS-gemiddelde verschil (SE)	12,30 (2,5)	-	
	LS-gemiddelde verschil 95%-BI	(7,2, 17,4)	-	
	P-waarde ¹	< 0,0001	-	

Afkortingen: ANC = absoluut aantal neutrofielen; BI = betrouwbaarheidsinterval; LS = kleinste kwadraten; MMRM = gemengd model voor herhaalde metingen; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout; TAT = tijd boven de drempel van 500 cellen/ μ l.

[1] De resultaten zijn gebaseerd op een MMRM-analyse met tijd boven de drempel als afhankelijke variabele, behandeling, bezoek (week 13, 26, 39 en 52), behandeling \times bezoek, Ig-gebruik (randomisatiestrata) en baselinetijd boven de drempel als covariaten en patiënt als herhaald willekeurig effect.

Afbeelding 1: TAT_{ANC} gedurende de tijd (uren) (LS-gemiddelde ± 95%-BI) per behandelingsgroep (onderzoek 1)



Xolremdi n:

13

13

11

9

10

Placebo n:

16

16

17

17

17

Afkortingen: ANC = absoluut aantal neutrofielen; BI = betrouwbaarheidsinterval; LS = kleinste kwadraten; TAT = totale tijd (uren) boven de drempel (500 cellen/ μ l) in 24 uur.

* in week 52 kregen 3 van de 17 patiënten met placebo mavorixafor voorafgaand aan hun TAT-meting toen ze de open-labelperiode van het onderzoek ingingen; één mavorixafor-patiënt nam geen mavorixafor in. Alle gegevens waren opgenomen in de ITT-analyse.

Het belangrijkste secundaire eindpunt voor de werkzaamheid was verbetering in ALC, zoals gemeten aan de hand van de gemiddelde tijd (uren) boven de ALC-drempel (TAT_{ALC}) van 1.000 cellen/ μ l over een periode van 24 uur. Gedurende de periode van 52 weken was de TAT_{ALC} statistisch significant groter bij patiënten die waren behandeld met mavorixafor vergeleken met placebo (zie tabel 7).

Tabel 7: Gemiddelde tijd (uren) boven de ALC-drempel (TAT_{ALC}) in onderzoek 1

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ALC} (uur)			
Baseline	Gemiddelde (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
Totale MMRM- resultaten	LS-gemiddelde (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	LS-gemiddelde 95%-BI	(13,0, 18,7)	(2,2, 6,9)
	Verschil met placebo:		
	LS-gemiddelde verschil (SE)	11,3 (1,80)	-
	LS-gemiddelde verschil 95%-BI	(7,5, 15,0)	-
	P-waarde ¹	< 0,0001	-

Afkortingen: ALC = absoluut aantal lymfocyten; BI = betrouwbaarheidsinterval; LS = kleinste kwadraten; MMRM = gemengd model voor herhaalde metingen; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout; TAT = tijd boven de drempel van 1.000 cellen/ μ l.

^[1] De resultaten zijn gebaseerd op een MMRM-analyse met tijd boven de drempel als afhankelijke variabele, behandeling, bezoek (week 13, 26, 39 en 52), behandeling \times bezoek, Ig-gebruik (randomisatiestrata) en baselinetijd boven de drempel als covariaten en patiënt als herhaald willekeurig effect.

De werkzaamheid van mavorixafor werd verder beoordeeld op totale score voor infectie en totale score voor wratverandering. Over een periode van 52 weken was de totale score voor infectie, gewogen naar ernst van de infectie, bij patiënten die met mavorixafor werden behandeld numeriek lager [LS-gemiddelde (SE) 7,41 (2,805)] dan bij de patiënten die met placebo werden behandeld [LS-gemiddelde (SE) 12,27 (2,443)] met een gemiddeld verschil van -4,85 [95%-BI (-12,57, 2,86)].

Op een vergelijkbare manier was het jaarlijkse aantal infecties bij patiënten die met mavorixafor werden behandeld numeriek lager [LS-gemiddelde (SE) 1,7 (0,5)] dan bij patiënten die met placebo werden behandeld [LS-gemiddelde (SE) 4,2 (0,7)], met een relatief risico van 0,417 [95%-BI (0,220, 0,789)]. Er was in de periode van 52 weken tussen de behandelingsarmen met mavorixafor en placebo geen verschil in totale scores voor wratverandering.

Fase 2-onderzoek (ondersteunend)

In een open-label fase 2-onderzoek (onderzoek 2) bij 8 volwassen patiënten met het WHIM-syndroom werd de farmacodynamiek van mavorixafor geëvalueerd voor het dosisbereik van 50 tot 400 mg, eenmaal daags oraal toegediend. Doses van 300 tot 400 mg bereikten aanhoudende stijgingen in ANC ≥ 600 cellen/ μ l en ALC ≥ 1.000 cellen/ μ l.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xolremdi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met het WHIM-syndroom (wratten, hypogammaglobulinemie, infecties en myelokathexis) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Andere informatie

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder "uitzonderlijke voorwaarden". Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van mavorixafor worden weergegeven als geometrisch gemiddelde (CV%) bij volwassenen met het WHIM-syndroom, tenzij anders aangegeven. De C_{\max} van mavorixafor bij *steady state* is 3.304 (58,6%) ng/ml en de AUC van 0 tot 24 uur (AUC_{0-24u}) is 13.970 (58,4%) ng \times u/ml na 400 mg eenmaal daags.

Absorptie

De mediane (bereik) tijd van mavorixafor tot C_{\max} (t_{\max}) is 2,8 uur (1,9 tot 4 uur) bij de hoogste goedgekeurde aanbevolen dosis.

Effect van voeding

Vetrijke maaltijd: De C_{\max} van mavorixafor daalde met 66% en de AUC daalde met 55% na toediening van 400 mg Xolremdi als enkelvoudige dosis bij een vetrijke maaltijd (1.000 calorieën, 50% vet) aan gezonde proefpersonen.

Vetarme maaltijd: De C_{\max} van mavorixafor daalde met 55% en de AUC daalde met 51% na toediening van 400 mg Xolremdi als enkelvoudige dosis bij een vetarme maaltijd (500 calorieën, 25% vet) aan gezonde proefpersonen. Bovendien werd een 14% hogere C_{\max} van mavorixafor en een 18% lagere AUC waargenomen na toediening van Xolremdi 400 mg als enkelvoudige dosis bij een vetarme maaltijd aan gezonde proefpersonen na een nacht vasten vergeleken met vasten gedurende nog eens 4 uur na de Xolremdi-dosis (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het distributievolume van mavorixafor is 120 l/kg. Mavorixafor is *in vitro* > 93% gebonden aan humane plasma-eiwitten.

Biotransformatie

CYP3A4 en in mindere mate CYP2D6 zijn voornamelijk verantwoordelijk voor het metabolisme van mavorixafor.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van mavorixafor was 82 uur met een schijnbare klaring van 62 l/u na toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg Xolremdi aan gezonde proefpersonen. Mavorixafor vertoont ten minste een gedeeltelijke niet-lineaire schijnbare klaring; dit is echter niet klinisch significant bij de goedgekeurde aanbevolen dosis.

Na een enkelvoudige orale dosis van radioactief gemerkt mavorixafor werd 74,2% van de toegediende dosis teruggevonden, waarvan 61,0% van de toegediende radioactiviteit tijdens de verzamelperiode van 240 uur bij gezonde proefpersonen werd teruggevonden in de faeces en 13,2% (3% onveranderd) in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Mavorixafor vertoont een niet-lineaire farmacokinetiek met meer dan dosisproportionele toenames in C_{max} en AUC_{0-24h} over een dosisbereik van 50 mg (0,125 maal de aanbevolen dosis) tot 400 mg. De *steady state* van mavorixafor wordt bereikt na ongeveer 9 tot 12 dagen bij gezonde proefpersonen in de hoogste goedgekeurde aanbevolen dosis.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In onderzoek 2 bleven de gemiddelde ANC-spiegels voor doses van 50 tot 200 mg gedurende het doseringsinterval van 24 uur over het algemeen onder de drempel voor klinisch voordeel van 500 cellen/ μ l. De gemiddelde ANC-spiegels voor 300 mg en 400 mg stegen met ongeveer 1 uur na de dosis boven de drempel en bleven gedurende het gehele doseringsinterval boven of op de drempel. Een dagelijkse dosis van 300/400 mg mavorixafor was vereist om een $AUC_{ANC} \geq 600/\mu$ l en een $AUC_{ALC} \geq 1.000/\mu$ l te bereiken.

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties

Raadpleeg rubriek 4.5 voor informatie over geneesmiddelinteracties met andere geneesmiddelen.

Andere geneesmiddelen: Er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van cafeïne (CYP1A2-substraat), losartan (CYP2C9-substraat), omeprazol (CYP2C19-substraat), furosemide (OAT1- en OAT3-substraat) en orale anticonceptiva waargenomen na gelijktijdig gebruik met mavorixafor.

Speciale patiënten

Leverinsufficiëntie

Mavorixafor wordt gemetaboliseerd door de lever. Het effect van matige tot ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mavorixafor is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Renale klaring is een minder belangrijke uitscheidingsroute voor mavorixafor.

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van mavorixafor waargenomen bij lichte tot matige nierinsufficiëntie (CL_{cr} 30 - 90 ml/min). De farmacokinetiek van mavorixafor is niet onderzocht bij personen met ernstige nierinsufficiëntie of terminaal nierfalen (zie rubriek 4.2).

Ouderen

In klinische onderzoeken naar Xolremdi bij patiënten met het WHIM-syndroom waren 2 patiënten (5%) 65 jaar en ouder en was geen van de patiënten 75 jaar en ouder. Aan klinische onderzoeken deden niet voldoende patiënten van 65 jaar en ouder mee om vast te kunnen stellen of zij anders reageren dan jongere patiënten.

Ras/ethniciteit

Het effect van ras/ethniciteit op de systemische blootstelling aan mavorixafor is niet bekend.

Geslacht

Het effect van geslacht op de systemische blootstelling aan mavorixafor is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken, maar bij dieren zijn bij vergelijkbare blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: testiculaire toxiciteit, hepatotoxiciteit, retinadegeneratie en atrofie.

Genotoxiciteit

Mavorixafor was niet genotoxisch in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële omgekeerde mutatie-test (Ames-test), in een *in vitro* uitgevoerde chromosoomafwijkingstest op een humane lymfocytenkweek of in een *in vivo* uitgevoerde micronucleustest op het beenmerg van ratten.

Reproductietoxiciteit

Er zijn met mavorixafor geen reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd om de effecten op de reproductie en de embryofetale ontwikkeling te evalueren. CXCR4/SDF-1-signalering speelt een belangrijke rol in de embryofetale en placentale ontwikkeling van zoogdieren. CXCR4/- knock-out bij muizen is dodelijk voor het embryo en veroorzaakt meerdere ontwikkelingstoxiciteiten, met name in het hematopoëtische, cardiovasculaire en zenuwstelsel. CXCR4/SDF-1-niveaus spelen ook een sleutelrol in het stimuleren van trofoblastproliferatie en -differentiatie, noodzakelijk voor de juiste groei van de placenta en werking bij de mens. Op basis van zijn werkingsmechanisme kan Xolremdi schadelijk zijn voor de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw.

Het effect van mavorixafor op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen werd niet onderzocht in daartoe aangewezen onderzoeken naar reproductietoxicologie.

In een 39 weken durend onderzoek waarbij behandeling bij jonge prepuberale honden werd gestart, werden testiculaire veranderingen van degeneratie/atrofie van de zaadleiters, inclusief depletie van de spermatogoniale stamcellen, waargenomen bij blootstellingsniveaus die gelijk waren aan de blootstelling van de mens bij MRHD; soortgelijke veranderingen werden niet waargenomen in een 13 weken durend onderzoek bij geslachtsrijpe reuen en in een 26 weken durend onderzoek bij jonge honden die de periode van de puberteit bestreek. Het mechanisme waardoor mavorixafor dit effect uitoefent is onbekend, maar een verband met de farmacologische werking van mavorixafor kan niet worden uitgesloten.

Er zijn geen gegevens over het herstel van dit effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Silica, colloïdaal watervrij (E551)
Croscarmellose-natrium (E468)
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E3431(ii))
Cellulose, microkristallijn (E460(i))
Natriumlaurylsulfaat
Natriumstearylfumaraat

Omhulling van de capsule

Indigotine (E132)
Gelatine (E441)
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Ammoniakoplossing, geconcentreerd (E527)
Zwart ijzeroxide (E172)
Isopropylalcohol
n-butylalcohol
Propyleenglycol (E1520)
Schellakglazuur in ethanol (E904)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van de fles: 45 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ronde witte fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een moeilijk door kinderen te openen schroefdop van 38 mm met etiket. Elke fles bevat één droogmiddel dat zich bevindt tussen het spoeltje van viscose en de dop.

Verpakkingen met 60, 90 of 120 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Catalent Duitsland Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Xolremdi in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de betreffende nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en het formaat van het voorlichtingsmateriaal, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsmateriaal is bedoeld om het potentiële risico op embryofocetale toxiciteit bij Xolremdi te verminderen.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Xolremdi op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Xolremdi naar verwachting zullen voorschrijven toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket:

- Voorlichtingsmaterialen voor de arts

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Xolremdi op de markt wordt gebracht alle patiënten/verzorgers die Xolremdi naar verwachting gaan gebruiken, worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket:

- Kaart voor patiënten

Voorlichtingsmateriaal voor artsen:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- Xolremdi kan embryofetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan vrouwen die zwanger zijn.
- Xolremdi is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.
- De zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen en seksueel actief zijn, moet worden geverifieerd voordat met Xolremdi wordt gestart.
- Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten voorkomen dat ze zwanger worden. Ze moeten daarvoor een effectieve anticonceptiemethode (bijv. anticonceptie met dubbele barrière) gebruiken tijdens de behandeling met Xolremdi en gedurende ten minste drie weken na de laatste dosis.
- Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap terwijl ze Xolremdi gebruiken en gedurende ten minste drie weken na het stoppen van de behandeling.
- De behandeling met Xolremdi moet worden gestaakt als een patiënt van plan is zwanger te worden of zwanger is geworden.
- Aan het productpakket is een kaart voor patiënten toegevoegd en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet elke vrouwelijke patiënt die kinderen kan krijgen en elke mannelijke patiënt met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden vóór aanvang van de behandeling informeren over het doel en het belang van de kaart.
- Er moeten gepaste maatregelen worden genomen als een zwangerschap wordt gedetecteerd en de patiënt moet de juiste informatie en begeleiding krijgen over mogelijke maatregelen bij een specialist.

Voorlichtingsmateriaal voor patiënten/verzorgers:

- Bijsluiter
- Kaart voor patiënten

Kaart voor patiënten:

- Waarschuwing om Xolremdi niet te gebruiken als je zwanger bent. Xolremdi kan schadelijk zijn voor je ongeboren kind.
- Instructie voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen om zeer effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken (bijvoorbeeld anticonceptie met dubbele barrière) tijdens de behandeling met Xolremdi en gedurende drie weken na de laatste dosis.
- Instructie voor mannelijke patiënten om effectieve anticonceptie te gebruiken bij geslachtsgemeenschap met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden tijdens de behandeling met Xolremdi en gedurende drie weken na de laatste dosis.
- Instructie om onmiddellijk contact op te nemen met de arts als er een zwangerschap wordt vermoed.
- Instructie om de bijsluiter te lezen voor aanvullende informatie en begeleiding.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): Om de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn bij patiënten van 12 jaar en ouder te evalueren bij gebruik van mavorixafor als behandeling van het WHIM-syndroom (wratten, hypogammaglobulinemie, infecties en myelokathexis) om het aantal rijpe neutrofielen en lymfocyten in de bloedbaan te verhogen, zal de vergunninghouder een PASS uitvoeren op basis van een registratie van patiënten bij wie eindpunten voor de veiligheid en de werkzaamheid worden verzameld.	Jaarlijks (binnen de jaarlijkse herbeoordeling)
Om te zorgen dat er goed toezicht is op de veiligheid en werkzaamheid van mavorixafor bij patiënten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van het WHIM-syndroom (wratten, hypogammaglobulinemie, infecties en myelokathexis) om het aantal rijpe neutrofielen en lymfocyten in de bloedbaan te verhogen, verstrekt de vergunninghouder jaarlijkse updates over alle nieuwe informatie met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van mavorixafor.	Jaarlijks (binnen de jaarlijkse herbeoordeling)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolremdi 100 mg harde capsules
mavorixafor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg mavorixafor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

60 harde capsules
90 harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening gebruiken binnen 45 dagen.
Datum geopend:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2017/001 60 harde capsules
EU/1/26/2017/002 90 harde capsules
EU/1/26/2017/003 120 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Xolremdi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xolremdi 100 mg harde capsules
mavorixafor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg mavorixafor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

60 harde capsules
90 harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening gebruiken binnen 45 dagen.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2017/001 60 harde capsules
EU/1/26/2017/002 90 harde capsules
EU/1/26/2017/003 120 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE MOETEN WORDEN VERMELD OP DE KAART VOOR PATIËNTEN

Kaart voor patiënten voor Xolremdi (mavorixafor)

ZWANGERSCHAP EN ANTICONCEPTIE

Deze kaart bevat belangrijke informatie over Xolremdi.

- Gebruik Xolremdi niet als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn. Dit middel kan namelijk schadelijk zijn voor uw ongeboren kind.
- Als u zwanger kunt worden, moet u een zeer effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken (bijvoorbeeld dubbele barrière) tijdens de behandeling met Xolremdi en gedurende drie weken na uw laatste dosis.
- Als u een mannelijke patiënt bent en uw partner kan zwanger worden, moet u een condoom gebruiken tijdens de behandeling met Xolremdi en gedurende drie weken na uw laatste dosis.
- Als u of uw partner vermoedt dat er toch een zwangerschap is, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Lees alstublieft ook de bijsluiter zorgvuldig door, omdat hier belangrijke informatie voor u in staat. Als u vragen heeft, bespreek deze dan met uw arts.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xolremdi 100 mg harde capsules mavorixafor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- In de verpakking vindt u een kaart voor patiënten die u zorgvuldig moet lezen.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xolremdi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xolremdi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xolremdi bevat de werkzame stof mavorixafor. Mavorixafor hoort bij een groep geneesmiddelen die bekend staan als "Andere immunostimulantia".

Xolremdi wordt gebruikt voor de behandeling van het WHIM-syndroom (wratten, hypogammaglobulinemie, infecties en myelokathexis) bij patiënten van 12 jaar en ouder. Hypogammaglobulinemie is een ziekte waarbij de hoeveelheid antilichamen laag is. Myelokathexis is een ziekte waarbij het lichaam er niet in slaagt om rijpe bloedcellen uit het beenmerg vrij te laten komen.

Het WHIM-syndroom is een erfelijke ziekte die wordt veroorzaakt door mutaties (veranderingen) in iemands genen die het immuunsysteem aantasten. Hierdoor kan het lichaam moeilijker infecties aanvallen. Xolremdi wordt gebruikt bij patiënten met het WHIM-syndroom dat wordt veroorzaakt door een verandering in het *CXCR4*-gen.

Mavorixafor, de werkzame stof in Xolremdi, zorgt ervoor dat er meer immuuncellen van het beenmerg naar het bloed gaan. Het grotere aantal immuuncellen in het bloed verlaagt het risico op infecties bij patiënten met het WHIM-syndroom.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger.

- U gebruikt geneesmiddelen die in het lichaam worden afgebroken door een leverenzym (eiwit) dat bekend staat als CYP2D6, zoals geneesmiddelen die:
 - o hoest minder erg maken (zoals codeïne, dextromethorfan);
 - o pijn behandelen (zoals codeïne, tramadol).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of zwanger wilt worden
- u risicofactoren hebt voor QTc-verlenging (afwijkende elektrische activiteit van het hart die het ritme beïnvloedt), zoals:
 - o hypokaliëmie (weinig kalium in het bloed),
 - o congestief hartfalen (als het hart het bloed niet zo goed pompt als het zou moeten)
 - o lang QT-syndroom (een hartritme dat snelle, chaotische hartslagen veroorzaakt), of als u geneesmiddelen gebruikt die QTc-verlenging kunnen veroorzaken of die de hoeveelheid Xolremdi in het bloed verhogen (zie "Neemt u nog andere geneesmiddelen in?").

Dit kan het risico verhogen op ernstige bijwerkingen die de elektrische activiteit van het hart beïnvloeden. Dit kunnen bijwerkingen zijn zoals torsades de pointes (afwijkende elektrische activiteit in het hart met levensbedreigende ritmestoornissen), ernstige aritmieën (afwijkende of onregelmatige hartslag) en plotselinge dood. In dit geval zal uw arts elke aanpasbare risicofactor voor QTc-verlenging corrigeren en de elektrische activiteit van uw hart vóór en tijdens de behandeling met Xolremdi controleren. Uw arts kan ook besluiten u een lagere dosis te geven of u adviseren om Xolremdi niet te gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar. Het is niet onderzocht bij deze patiënten.

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen tussen 2 en 11 jaar, omdat niet bekend is of het veilig is. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat het ontwikkelingsstoornissen kan veroorzaken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xolremdi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen en supplementen **mogen niet samen met Xolremdi** worden gebruikt, omdat ze ervoor kunnen zorgen dat Xolremdi minder goed werkt. Dit gebeurt doordat ze de hoeveelheid Xolremdi in het bloed verlagen. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Xolremdi inneemt als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt voor:

- de behandeling van angst en depressies (**sint-janskruid**);
- de behandeling van kanker (zoals **apalutamine, enzalutamide, mitotaan**);
- de behandeling van insulden en andere ziektes (zoals **carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital**);
- de behandeling van infecties (**rifampicine**, alleen als het 5 dagen of langer wordt gebruikt).

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Xolremdi verhogen doordat ze de hoeveelheid Xolremdi in het bloed verhogen:

- geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (zoals **fluconazol, itraconazol, ketoconazol**);
- antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties (zoals **claritromycine, erytromycine**);
- geneesmiddelen voor de behandeling van depressies (zoals **nefazodon**);
- geneesmiddelen voor de behandeling van hartziekten (zoals **amiodaron, diltiazem, verapamil**).

Xolremdi kan de bijwerkingen van de volgende geneesmiddelen versterken door de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te verhogen:

- geneesmiddelen voor de behandeling van allergieën (zoals **fexofenadine**);
- geneesmiddelen voor de behandeling van bloedziekten (zoals **dabigatran etexilaat, edoxaban**);

- geneesmiddelen voor de behandeling van virale infecties (zoals **telaprevir**);
- geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infecties en aids (zoals **atazanavir**);
- geneesmiddelen voor de behandeling van kanker (zoals **ribociclib, ceritinib, everolimus**);
- antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties (zoals **telitromycine**);
- geneesmiddelen voor de behandeling van angst of slaapstoornissen (zoals **midazolam, alprazolam**).
- een geneesmiddel voor de behandeling van een hartziekte (**digoxine**).

Xolremdi kan ervoor zorgen dat de volgende geneesmiddelen minder goed werken. Dit gebeurt doordat ze de hoeveelheid Xolremdi in het bloed te verlagen:

- **metformine**, een geneesmiddel voor de behandeling van suikerziekte (diabetes)

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico verhogen op ernstige bijwerkingen die invloed hebben op de elektrische activiteit van het hart wanneer ze gelijktijdig met Xolremdi worden gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (zoals **amiodaron, disopyramide, procaïnamide**);
- andere geneesmiddelen die invloed hebben op de elektrische activiteit van het hart (zoals **chloroquine, halofantrine, claritromycine, ciprofloxacine, levofloxacine, azitromycine, haloperidol, methadon, moxifloxacine, bepridil, pimozide en intraveneuze ondansetron**).

Gebruikt u een van de bovenstaande geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker voordat u Xolremdi gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet het eten of drinken van producten met grapefruit (pompelmoes) vermijden. Grapefruit kan het risico op bijwerkingen van Xolremdi verhogen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent, omdat het naar verwachting schadelijk is voor een ongeboren baby. U moet een zwangerschapstest met een negatief resultaat hebben voordat u met de behandeling begint.

Er zijn weinig of geen gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap. Op basis van de werking kan dit geneesmiddel schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

Anticonceptie bij vrouwen en mannen

In uw Xolremdi-verpakking vindt u een kaart voor patiënten die u zorgvuldig moet lezen.

Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, moet u tijdens de behandeling met Xolremdi en 3 weken lang na de laatste dosis heel goed werkende middelen gebruiken die zorgen dat u niet zwanger wordt (bijvoorbeeld anticonceptie met een dubbele barrière, zoals een condoom en een pessarium). Uw arts kan u adviseren over geschikte anticonceptiemethodes. Als u zwanger wordt tijdens de behandeling, vertel dit dan meteen aan uw arts.

Als u een man bent, moet u een condoom gebruiken wanneer u geslachtsgemeenschap heeft met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden terwijl u Xolremdi gebruikt en 3 weken lang na de laatste dosis. U moet het uw arts vertellen als uw vrouwelijke partner zwanger wordt.

Borstvoeding

Xolremdi is niet onderzocht bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of Xolremdi terecht komt in de moedermelk. Risico voor de baby kan niet worden uitgesloten.

Als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal het/de mogelijke risico/risico's bespreken van een behandeling met Xolremdi terwijl u borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens voor de mens over het effect van Xolremdi op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen. Op basis van dieronderzoek kan Xolremdi mannen minder vruchtbaar maken. U moet dit met uw arts bespreken voordat u met de behandeling begint.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xolremdi kan invloed hebben op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken. Bent u duizelig of valt u flauw? Dan mag u geen voertuig besturen en geen machines gebruiken totdat u zich beter voelt.

Xolremdi bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker

De aanbevolen dosering van Xolremdi is:

- Voor patiënten met een gewicht dat **hoger is dan 50 kg**: 400 mg (4 capsules van 100 mg), ingenomen via de mond, ten minste 30 minuten vóór het ontbijt op een lege maag na een nacht niet eten (vasten).
- Voor patiënten met een gewicht dat **lager is dan of gelijk aan 50 kg**: 300 mg (3 capsules van 100 mg), ingenomen via de mond, ten minste 30 minuten vóór het ontbijt op een lege maag na een nacht niet eten (vasten).

Uw arts kan u vragen een lagere dosis te gebruiken als u samen met Xolremdi andere geneesmiddelen gebruikt die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Xolremdi-capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden geopend, gebroken of gekauwd.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Xolremdi is bestemd voor gebruik bij patiënten van 12 jaar en ouder.

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen tussen 2 en 11 jaar, omdat niet bekend is of het veilig is. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat het ontwikkelingsstoornissen kan veroorzaken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk meer Xolremdi ingenomen dan de bedoeling is? Stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en vertel dit meteen aan uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u vergeten dit middel in te nemen, sla de dosis voor die dag dan over en neem de volgende dosis de volgende ochtend volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Uw arts zal bepalen hoe lang u Xolremdi moet gebruiken en wanneer de behandeling mag worden gestopt. Stop pas met het innemen van uw geneesmiddel als uw arts u dat vertelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijk zijn
- buikpijn
- problemen met eten verteren
- diarree
- overgeven
- hoofdpijn
- huiduitslag, waaronder huiduitslag met kleine, platte, verkleurde vlekjes (vlekkerige huiduitslag), jeukende huiduitslag en huiduitslag met kleine, verheven bultjes

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- duizelig zijn
- flauwvallen
- bloedneus
- droge huid
- rode, schilferige plekken op de huid met jeuk en ongemak

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na opening van de fles moet het geneesmiddel binnen 45 dagen worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mavorixafor. Elke harde capsule bevat 100 mg mavorixafor.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud van de capsule: silica, colloïdaal watervrij (E551), croscarmellose-natrium (E468), calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E3431 (ii)), cellulose, microkristallijn (E460(i)), natriumlaurylsulfaat en natriumstearylfumaraat. Zie rubriek 2, "Xolremdi bevat natrium".
Omhulling van de capsule: indigotine (E132), gelatine (E441) en titaniumdioxide (E171).
Drukinkt: ammoniakoplossing, geconcentreerd (E527), zwart ijzeroxide (E172), isopropylalcohol, n-butylalcohol, propyleenglycol (E1520) en schellakglazuur in ethanol (E904).

Hoe ziet Xolremdi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xolremdi 100 mg wordt geleverd als een ondoorzichtige witte, harde capsule (capsule) met een lichtblauwe dop. De witte capsulehals heeft de opdruk "100 mg" in zwarte inkt en de lichtblauwe capsuledop heeft de opdruk "MX4" in zwarte inkt.

Xolremdi is verpakt in een witte ronde fles van hogedichtheidspolyethyleen met een moeilijk door kinderen te openen schroefdop met geïntegreerd droogmiddel en etiket. De fles bevat 60, 90 of 120 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH
Hohenstaufengasse 9/DG
1010 Wenen
Oostenrijk

Fabrikant

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 - 2
73614 Schorndorf
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{maand JJJJ}>.

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.