

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xolremdi 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Mavorixafor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt:

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

Versäumte Dosis

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

Dosisanpassungen

Gleichzeitige Anwendung von Xolremdi mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren

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

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

Gleichzeitige Anwendung von Xolremdi mit P-gp-Inhibitoren

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

Besondere Patientengruppen

Risiko einer QTc-Verlängerung

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

Ältere Patienten

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

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

Xolremdi ist zur oralen Anwendung bestimmt.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reproduktionstoxizität

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

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

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

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

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

QTc-Verlängerung

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

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

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

Patienten ohne bestätigte CXCR4-Genvarianten

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

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

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

^a Alle Wechselwirkungsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt.

^b Gleichzeitige Anwendung mit Xolremdi 400 mg

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

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

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

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

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

^a Alle Wechselwirkungsstudien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt.

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

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

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

Nahrung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütungsmethode bei Männern und Frauen

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 4: Nebenwirkungen

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

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

Ausschlag: Makulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag papulös

Kinder und Jugendliche

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

4.9 Überdosierung

Es besteht kein spezifisches Antidot oder keine therapeutische Maßnahme zur Beschleunigung der Elimination von Mavorixafor. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Behandlung abzusetzen und eine symptomatische supportive Behandlung gemäß klinischen Erfordernissen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Kardiale Elektrophysiologie

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Phase-III-Studie (Zulassungsstudie)

Die Wirksamkeit von Xolremdi bei erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit WHIM-Syndrom wurde in der 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase von Studie 1 untersucht. Alle aufgenommenen Patienten wiesen eine durch Genotyp bestätigte, mit dem WHIM-Syndrom im Einklang stehende Variante von CXCR4 und eine bestätigte ANC ≤ 400 Zellen/ μl auf. Mavorixafor wurde bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Gewicht von > 50 kg in einer Dosis von 400 mg einmal täglich oral und bei Jugendlichen mit einem Gewicht von ≤ 50 kg in einer Dosis von 200 mg einmal täglich oral angewendet. Die Patienten konnten eine Immunglobulintherapie in derselben Dosis fortsetzen (aber nicht beginnen). Die Anwendung anderer CXCR4-Antagonisten oder von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) war nicht zulässig.

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

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

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

Abkürzungen: SD = Standardabweichung; Ig = Immunglobulin.

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

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

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

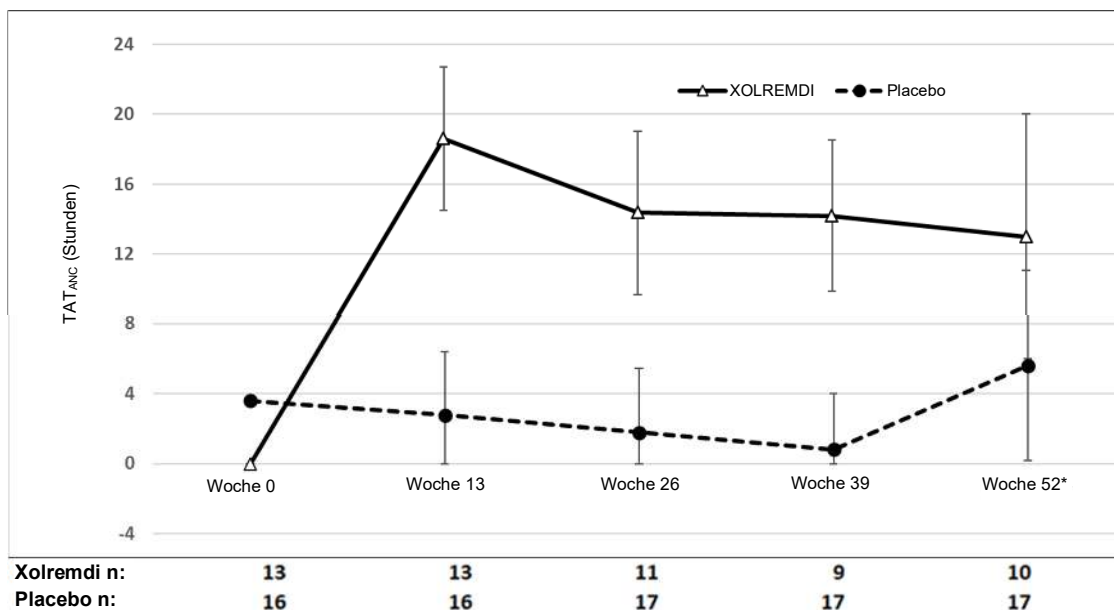
		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT_{ANC} (Stunden)			
Baseline	Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	3,6 (5,7)

MMRM-Ergebnisse, gesamt	LS-Mittelwert (SE)	15,0 (1,89)	2,8 (1,52)
	LS-Mittelwert, 95 %-KI	(11,2; 18,9)	(0,0; 5,9)
	Differenz zu Placebo:		
	LS-Mittelwert Differenz (SE)	12,30 (2,5)	-
	LS-Mittelwert Differenz 95 %-KI	(7,2; 17,4)	-
	P-Wert ¹	< 0,0001	-

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

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

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



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

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

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

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

		Xolremdi (n = 14)	Placebo (n = 17)
TAT _{ALC} (Stunden)			
Baseline	Mittelwert (SD)	2,2 (5,07)	2,8 (5,86)
MMRM-Ergebnisse, gesamt	LS-Mittelwert (SE)	15,8 (1,39)	4,6 (1,15)
	LS-Mittelwert, 95 %-KI	(13,0; 18,7)	(2,2; 6,9)

	Differenz zu Placebo:		
	LS-Mittelwert Differenz (SE)	11,3 (1,80)	-
	LS-Mittelwert Differenz 95 %-KI	(7,5; 15,0)	-
	P-Wert ¹	< 0,0001	-

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

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

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

Phase-II-Studie (unterstützend)

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

Kinder und Jugendliche

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

Weitere Informationen

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Auswirkung von Nahrung

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

Für Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

Andere Arzneimittel: Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Koffein (CYP1A2-Substrat), Losartan (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat),

Furosemid (OAT1- und OAT3-Substrat) und oralen Kontrazeptiva nach gleichzeitiger Anwendung mit Mavorixafor beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die renale Clearance ist ein untergeordneter Ausscheidungsweg für Mavorixafor.

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

Ältere Patienten

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Geschlecht

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Genotoxizität

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

Reproduktionstoxizität

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

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

Kapselhülle

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

Druckfarbe

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche: 45 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen von 60, 90 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

07.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

rezept- und apothekenpflichtig

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