

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neofordex, tabletten van 40 mg.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat dexamethasonacetaat, overeenkomend met 40 mg dexamethason.

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 98,1 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, langwerpige (11 mm × 5,5 mm) tablet met aan één zijde een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld voor toediening van een dosis van 20 mg (zie rubriek 4.2).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Neofordex is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van symptomatisch multipel myeloom in combinatie met andere geneesmiddelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingeleid door en plaatsvinden onder toezicht van artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

#### Dosering

De dosis en toedieningsfrequentie zijn afhankelijk van het therapeutische protocol en de ermee samenhangende behandeling(en). De toediening van Neofordex dient plaats te vinden volgens de instructies voor toediening van dexamethason als deze staan beschreven in de samenvatting van de productkenmerken van de ermee samenhangende behandeling(en). Als dit niet het geval is, moeten lokale of internationale behandelingsprotocollen en richtsnoeren worden gevolgd. Voorschrijvende artsen dienen de te gebruiken dosis dexamethason zorgvuldig te bepalen, rekening houdend met de aandoening en ziektestatus van de patiënt.

De gebruikelijke dosering van dexamethason is eenmaal 40 mg per toedieningsdag.

Aan het einde van de behandeling met dexamethason moet de dosis stapsgewijs worden afgebouwd tot het volledige is gestaakt.

#### *Gemiste dosis*

Indien de dosis minder dan 12 uur geleden werd overgeslagen, moet de tablet onmiddellijk worden ingenomen.

Indien de dosis meer dan 12 uur geleden werd overgeslagen, moet de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Indien een dosis werd gemist, mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

#### Speciale populatie

### *Ouderen*

Bij oudere en/of zwakke patiënten kan de dagelijkse dosis worden verlaagd tot 20 mg dexamethason, naargelang van het gepaste behandelingschema.

### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is gepaste monitoring vereist en moet voorzichtigheid worden betracht met de toediening van het middel, aangezien er geen gegevens voor deze patiëntenpopulatie zijn (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is gepaste monitoring vereist (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Neofordex bij pediatrische patiënten voor de indicatie van multipel myeloom.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Om insomnie tot een minimum te beperken, moet de tablet bij voorkeur 's ochtends worden ingenomen.

De tabletten moeten tot toediening in de blisterverpakking worden bewaard. De afzonderlijke tabletten in intacte verpakking moeten langs de perforatierand worden losgemaakt van de blister, bijvoorbeeld voor gebruik in een medicatieverdeeldoos.

De tabletten kunnen op de breukstreep in twee gelijke helften worden gebroken voor gebruik als dosis van 20 mg. **Vanwege mogelijke stabiliteitsproblemen die van invloed zijn op halve tabletten die na doorbreken worden bewaard, moeten tabletten die niet onmiddellijk worden ingenomen, worden afgevoerd** overeenkomstig lokale voorschriften voor bescherming van het milieu (zie ook rubriek 6.4).

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Actieve virusziekte (in het bijzonder virale hepatitis, herpes, varicella, gordelroos).

Niet onder controle gebrachte psychosen.

Als dexamethason in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gebruikt, raadpleeg dan de samenvattingen van de productkenmerken ervan voor aanvullende contra-indicaties.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dexamethason is een hoog gedoseerd glucocorticoïd. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het monitoren van de patiënt. Het voordeel van de behandeling met dexamethason dient zorgvuldig en voortdurend te worden afgewogen tegen de werkelijke en mogelijke risico's.

### Risico op infectie

Behandeling met hoog gedoseerd dexamethason verhoogt het risico op de ontwikkeling van ernstige infecties, in het bijzonder door bacteriën, gisten en/of parasieten. Dergelijke infecties kunnen ook worden veroorzaakt door micro-organismen die onder normale omstandigheden zelden ziekte veroorzaken (opportunistische infecties). Verschijnselen van een ontwikkelende infectie kunnen worden gemaskeerd door behandeling met dexamethason.

Vóór aanvang van de behandeling dient elke bron van infectie, in het bijzonder tuberculose, te worden weggenomen. Tijdens de behandeling moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op het ontstaan van infecties. Vooral pneumonie komt vaak voor. Patiënten moeten van de klachten en verschijnselen van pneumonie op de hoogte worden gesteld en er moet hun worden geadviseerd een arts te raadplegen als deze optreden. In geval van een actieve infectieziekte moet een geschikte behandeling tegen infectie worden toegevoegd aan de behandeling met dexamethason.

In gevallen van eerdere tuberculose met grote radiologische sequelae of als niet zeker is of de patiënt een volledige, zes maanden durende kuur met rifampicine heeft doorlopen, is een profylactische behandeling tegen tuberculose vereist.

Er bestaat risico op ernstige strongyloidiasis. Patiënten uit endemische gebieden (tropische en subtropische gebieden, Zuid-Europa) moeten een fecesonderzoek en indien nodig eradicatie van de parasiet laten doen voordat met de behandeling met dexamethason wordt begonnen.

Bepaalde virusziekten (varicella, mazelen) kunnen worden verergerd bij patiënten die met glucocorticoïden worden behandeld of die in de 3 maanden ervoor met glucocorticoïden zijn behandeld. Patiënten moeten voorkomen dat zij in contact komen met personen met waterpokken of mazelen. Vooral immuungecompromiteerde patiënten die niet eerder waterpokken of mazelen hebben gehad, lopen gevaar. Indien dergelijke patiënten in contact zijn geweest met personen met waterpokken of mazelen, moet zo nodig een preventieve behandeling met intraveneus normaal immunoglobuline of passieve immunisatie met varicella zoster-immunoglobuline (VZIG) worden gestart. Blootgestelde patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen.

### Vaccinaties

Dexamethason mag niet worden gebruikt met levende verzwakte vaccins (zie rubriek 4.5). Vaccinaties met geïnactiveerde vaccins zijn doorgaans mogelijk. De immunoreactie en daarmee het effect van de vaccinatie kan echter worden verminderd door hoge doses glucocorticoïden.

### Verstoring van laboratoriumonderzoeken

Bij allergieonderzoek kan dexamethason de huidreactie onderdrukken. Het kan ook de nitroblauwtetrazolium (NBT)-test voor bacteriële infecties beïnvloeden en fout-negatieve resultaten veroorzaken.

### Psychische stoornissen

Patiënten en/of verzorgers moeten ervoor worden gewaarschuwd dat mogelijk ernstige psychische bijwerkingen kunnen optreden met systemische steroïden (zie rubriek 4.8). De symptomen openbaren zich doorgaans binnen enkele dagen of weken na aanvang van de behandeling. Hoge doses kunnen hogere risico's geven (zie ook rubriek 4.5 voor farmacokinetische interacties die het risico op bijwerkingen kunnen verhogen), hoewel op basis van de dosering geen voorspellingen kunnen worden gedaan van het moment van de eerste manifestatie, de ernst of de duur van de bijwerkingen. De meeste bijwerkingen verdwijnen na dosisverlaging of het staken van het middel, hoewel specifieke behandeling noodzakelijk kan zijn. Patiënten/verzorgers moeten worden aangemoedigd medisch advies in te winnen als er zorgwekkende psychische symptomen optreden, vooral bij vermoeden van een depressieve stemming of zelfmoordgedachten. Patiënten/verzorgers moeten tevens alert zijn op mogelijke psychische stoornissen die kunnen optreden tijdens of direct na het afbouwen/staken van systemische steroïden, hoewel dergelijke bijwerkingen zelden zijn gemeld.

Voorzichtigheid is met name geboden wanneer wordt overwogen systemische corticosteroïden te gebruiken bij patiënten met bestaande ernstige stemmingsstoornissen bij de patiënt zelf of bij een eerstegraads verwant familielid, of met een voorgeschiedenis daarvan. Dit betreft ook depressieve of manisch-depressieve stoornissen en eerdere steroïdenpsychosen.

Insomnie kan tot het minimum worden beperkt door Neofordex 's ochtends in te nemen.

## Tumorlysisyndroom

Tijdens postmarketingervaring werd tumorlysisyndroom (TLS) gerapporteerd bij patiënten met hematologische maligniteiten na het gebruik van dexamethason, alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met een hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast, en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten zorgvuldig geobserveerd worden en de nodige voorzorgen moeten genomen worden.

## Maag-darmstelselaandoeningen

Behandeling voor actieve ulcus van de maag of het duodenum moet worden gestart voordat met corticosteroiden wordt begonnen. Passende profylaxe moet worden overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, hemorragie of perforatie van de maag of het duodenum, of met risicofactoren daarvoor. Patiënten moeten klinisch worden gemonitord, onder meer middels endoscopie.

## Oogaandoeningen

Systemische behandeling met glucocorticoiden kan choroïdoretinopathie induceren die kan leiden tot visusproblemen waaronder visusverlies.

Langdurig gebruik van corticosteroiden kan subcapsulair cataract en glaucoom met mogelijke schade aan de oogzenuwen tot gevolg hebben en kan het ontstaan van secundaire ooginfecties als gevolg van schimmels of virussen bevorderen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met glaucoom (of een familieanamnese van glaucoom) en bij de behandeling van patiënten met oculaire herpes simplex, vanwege mogelijke corneaperforatie.

## Tendinitis

Corticosteroiden kunnen de ontwikkeling van tendinitis en, in uitzonderlijke gevallen, ruptuur van de aangedane pees bevorderen. Dit risico is groter bij gelijktijdig gebruik van fluorochinolonen en bij patiënten die worden gedialyseerd met secundair hyperparathyreoïdie of na een niertransplantatie.

## Feochromocytoomcrisis

Feochromocytoomcrisis, wat dodelijk kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroiden. Corticosteroiden mogen alleen worden toegediend aan patiënten met vermoedelijke of geconstateerde feochromocytoom na een passende risico-batenanalyse.

## Ouderen

De vaak voorkomende bijwerkingen op systemische corticosteroiden kunnen gepaard gaan met ernstigere consequenties op oudere leeftijd, in het bijzonder osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes, gevoeligheid voor infectie en dunner worden van de huid. Nauwlettend klinisch toezicht is vereist ter vermindering van levensbedreigende bijwerkingen.

## Monitoring

Het gebruik van corticosteroiden vereist passende monitoring bij patiënten met colitis ulcerosa (vanwege risico op perforatie), recente intestinale anastomosen, diverticulitis, recent myocardinfarct (risico op ruptuur van de vrije wand van het linker ventrikel), diabetes mellitus (of familieanamnese), nierinsufficiëntie, leverfunctiestoornis, osteoporose en myasthenia gravis.

## Langdurige behandeling

Tijdens de behandeling dient een dieet dat arm aan monosachariden en rijk aan eiwitten is te worden gevolgd vanwege het hyperglykemische effect van corticosteroiden en de stimulerende werking ervan op het eiwitkatabolisme met daaraan gekoppeld een negatieve stikstofbalans.

Water- en natriumretentie komt vaak voor en kan tot hypertensie leiden. De natriumname dient te worden beperkt en de bloeddruk dient te worden bewaakt. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met nierfunctiestoornis, hypertensie of congestief hartfalen.

Tijdens de behandeling moeten de kaliumspiegels worden bewaakt. Er moet suppletie met kalium worden gegeven, in het bijzonder als er sprake is van risico op hartaritmieën of gelijktijdig gebruik van hypokaliëmisches geneesmiddelen.

Glucocorticoïdenbehandeling kan het effect van antidiabetische en antihypertensieve behandeling verminderen. De dosis van insuline, orale antidiabetica en antihypertensieve geneesmiddelen moet mogelijk worden verhoogd.

Afhankelijk van de duur van de behandeling kan het calciummetabolisme worden verstoord. De spiegels van calcium en vitamine D moeten worden bewaakt. Bij patiënten die niet reeds bisfosfonaten voorgeschreven hebben gekregen voor met multipel myeloom samenhangende botaandoening, moeten bisfosfonaten worden overwogen, in het bijzonder als er risicofactoren voor osteoporose aanwezig zijn.

#### Gebruik in combinatie met andere behandeling(en) tegen multipel myeloom

**Als Neofordex in combinatie met andere geneesmiddelen wordt gegeven, moet de samenvatting van de productkenmerken van deze andere geneesmiddelen worden geraadpleegd alvorens behandeling met Neofordex te starten.**

**Als Neofordex wordt gebruikt in combinatie met bekende teratogenen (bijv. thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, plerixafor), dient er bijzondere aandacht te worden besteed aan testen op zwangerschap en anticonceptie-eisen (zie rubriek 4.6).**

#### *Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen*

Bij patiënten met multipel myeloom brengt de combinatie van dexamethason met thalidomide en de analoga ervan een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (voornamelijk diepe veneuze trombose en longembolie) en arteriële trombo-embolie (voornamelijk myocardiinfarct en cerebrovasculair accident) met zich mee (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie (waaronder eerdere trombose) moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. Er moet actie worden ondernomen om te trachten alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken. Gelijktijdige toediening van erytropoëtische geneesmiddelen kan ook het trombotische risico verhogen bij deze patiënten. Erytropoëtische geneesmiddelen of andere geneesmiddelen die het risico op trombose kunnen verhogen, zoals hormonale substitutietherapie, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met multipel myeloom die dexamethason met thalidomide en de analoga ervan krijgen. Een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl zou moeten leiden tot staking van erytropoëtische geneesmiddelen.

Patiënten en artsen worden geadviseerd alert te zijn op klachten en verschijnselen van trombo-embolie. Patiënten moeten de instructie krijgen een arts te raadplegen als ze symptomen krijgen zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling in armen of benen. Profylactische antitrombotische behandeling moet worden aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. De beslissing tot het nemen van antitrombotische profylactische maatregelen moet worden genomen na zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren van de patiënt.

Als bij de patiënt trombo-embolische voorvallen optreden, moet de behandeling worden gestaakt en standaardbehandeling met anticoagulantia worden gestart. Zodra de patiënt gestabiliseerd is op de anticoagulatiebehandeling en eventuele complicaties van het trombo-embolische voorval zijn behandeld, kan, afhankelijk van een baten-risicobeoordeling, de behandeling met dexamethason en thalidomide of de analoga

ervan opnieuw worden gestart met de oorspronkelijke dosis. De patiënt moet de anticoagulatiebehandeling voortzetten tijdens de behandeling met dexamethason en thalidomide of de analoga ervan.

#### *Neutropenie en trombocytopenie*

De combinatie van dexamethason met lenalidomide bij patiënten met multipel myeloom gaat gepaard met een hogere incidentie van neutropenie graad 4 (5,1% bij met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten, tegenover 0,6% bij met placebo/dexamethason behandelde patiënten; zie rubriek 4.8). Episoden van febriële neutropenie graad 4 werden zelden gezien (0,6% bij met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten, tegenover 0,0% bij met placebo/dexamethason behandelde patiënten; zie rubriek 4.8). Neutropenie was de vaakst gemelde hematologische bijwerking graad 3 of 4 bij patiënten met recidiverend/refractair multipel myeloom behandeld met de combinatie van dexamethason en pomalidomide. Patiënten moeten worden gemonitord op hematologische bijwerkingen, in het bijzonder neutropenie. Patiënten moet worden geadviseerd febriële episoden onmiddellijk te melden. Een verlaging van de dosis lenalidomide of pomalidomide kan noodzakelijk zijn. In geval van neutropenie dient de arts het gebruik van groeifactoren als behandeling te overwegen.

De combinatie van dexamethason met lenalidomide bij patiënten met multipel myeloom gaat gepaard met een hogere incidentie van trombocytopenie graad 3 en 4 (respectievelijk 9,9% en 1,4% bij met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten, tegenover 2,3% en 0,0% bij met placebo/dexamethason behandelde patiënten) (zie rubriek 4.8). Ook trombocytopenie werd zeer vaak gemeld bij patiënten met recidiverend/refractair multipel myeloom die werden behandeld met de combinatie van dexamethason en pomalidomide. Patiënten en artsen wordt geadviseerd alert te zijn op klachten en verschijnselen van bloedingen, waaronder petechiën en epistaxis, in het bijzonder in het geval van gelijktijdige behandeling die gemakkelijk bloedingen induceert. Een verlaging van de dosis lenalidomide of pomalidomide kan noodzakelijk zijn.

Een volledig bloedbeeld, met inbegrip van het aantal leukocyten met leukocytdifferentiatie, aantal trombocyten, hemoglobine- en hematocrietbepaling, moet worden uitgevoerd op baseline, gedurende de eerste acht weken van de behandeling met dexamethason/lenalidomide elke week en daarna elke maand, om te controleren op cytopenie.

#### Lactose-intolerantie

Neofordex bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

**Alvorens Neofordex te gebruiken in combinatie met een ander geneesmiddel, dient de samenvatting van de productkenmerken van dat middel te worden geraadpleegd.**

#### Farmacodynamische interacties

*De volgende combinaties dienen in verband met veiligheidsproblemen te worden vermeden*

- met acetylsalicylzuur, in doses  $\geq 1$  g per dosis of 3 g per dag, vanwege een verhoogd risico op bloedingen. In doses  $\geq 500$  mg per dosis of  $< 3$  g per dag zijn voorzorgsmaatregelen vereist vanwege een verhoogd risico op hemorragie, ulceraties en gastro-intestinale perforatie. Antitrombotische profylaxe met laag gedoseerd acetylsalicylzuur is echter mogelijk;
- met levende verzwakte vaccins, vanwege vaccingerelateerde ziekte met kans op overlijden (zie rubriek 4.4).

*De volgende combinaties vereisen voorzorgsmaatregelen in verband met veiligheidsproblemen:*

- met hypokaliëmische geneesmiddelen: hypokaliëmische diuretica, op zichzelf staand of in combinatie, laxantia, tetracosactide, intraveneus amfotericine B, vanwege een verhoogd risico op hypokaliëmie. De kaliumspiegels moeten worden bewaakt en zo nodig worden gecorrigeerd. Daarnaast brengt amfotericine B een risico op hartvergroting en hartfalen met zich mee bij gelijktijdig gebruik;

- met digitalis, omdat hypokaliëmie de toxische effecten van digitalis versterkt. Elke vorm van hypokaliëmie moet worden gecorrigeerd en patiënten moeten klinisch worden gemonitord aan de hand van de elektrolytwaarden en door middel van electrocardiografie;
- met geneesmiddelen die een risico op torsade de pointes met zich meebrengen, vanwege een verhoogd risico op ventriculaire aritmie. Elke vorm van hypokaliëmie moet worden gecorrigeerd en patiënten moeten klinisch worden gemonitord aan de hand van de elektrolytwaarden en door middel van electrocardiografie;
- met erythropoëtische geneesmiddelen of andere geneesmiddelen die het risico op trombose kunnen verhogen, zoals hormonale substitutietherapie, bij patiënten die thalidomide of de analoga ervan met Neofordex krijgen (zie de rubrieken 4.4 en 4.8);
- met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), vanwege een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie;
- met hypoglykemische geneesmiddelen, omdat dexamethason bloedglucosespiegels kan verhogen en glucosetolerantie kan verminderen, met mogelijk ketoacidose. Patiënten moeten op de hoogte zijn van dit risico, en de frequentie van zelfcontrole van bloed en urine moet worden verhoogd, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. De dosering van antidiabetica moet mogelijk worden aangepast tijdens en na de behandeling met dexamethason;
- met antihypertensiva, vanwege een vermindering van het effect ervan (water- en natriumretentie). De dosis van de antihypertensieve behandeling moet mogelijk worden aangepast tijdens de behandeling met dexamethason;
- met fluorochinolonen, vanwege een mogelijk verhoogd risico op tendinitis en, in uitzonderlijke gevallen, ruptuur van de aangedane pees, in het bijzonder na langdurige behandeling;
- met methotrexaat, vanwege een verhoogd risico op hematologische toxiciteit.

### Farmacokinetische interacties

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op dexamethason*

Dexamethason wordt gemetaboliseerd via P450 3A4 (CYP3A4) en getransporteerd door het P-glycoproteïne (P-gp, ook wel MDR1 genoemd). Gelijktijdige toediening van dexamethason met inductoren of remmers van CYP3A4 of P-gp kan leiden tot respectievelijk verlaagde of verhoogde plasmaconcentraties van dexamethason.

*De volgende combinaties vereisen voorzorgsmaatregelen in verband met veranderingen in de farmacokinetiek van dexamethason.*

- Geneesmiddelen die mogelijk de plasmaconcentratie van dexamethason verlagen:
  - aminoglutethimide, vanwege verlaging van de werkzaamheid van dexamethason door versnelling van het metabolisme ervan in de lever;
  - anticonvulsiva die leverenzyminductoren zijn: carbamazepine, fosfenytoïne, fenobarbital, fenytoïne, primidon, vanwege de verlaging van plasmaspiegels van dexamethason en aldus van de werkzaamheid ervan;
  - rifampicine, vanwege verlaging van de plasmaconcentraties van dexamethason en de werkzaamheid door versnelling van het metabolisme ervan in de lever;
  - topische gastro-intestinale geneesmiddelen, antacida en actieve kool, alsmede colestyramine, vanwege verlaging van de darmabsorptie van dexamethason. Tussen de toediening van dergelijke geneesmiddelen en Neofordex moet een tussenpoos van ten minste twee uur worden aangehouden;
  - efedrine, vanwege verlaging van de plasmaspiegels van dexamethason door verhoogde metabole klaring.
- Geneesmiddelen die mogelijk de plasmaconcentratie van dexamethason verhogen:
  - aprepitant en fosaprepitant, vanwege verhoging van de plasmaspiegels van dexamethason door vertraging van het metabolisme ervan in de lever;
  - claritromycine, erytromycine, telitromycine, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, nelfinavir, ritonavir: verhoogde plasmaconcentraties van dexamethason door vertraging van het metabolisme ervan in de lever door deze enzymremmers.

#### *Effecten van dexamethason op andere geneesmiddelen*

Dexamethason is een matige inductor van CYP3A4 en P-gp. Gelijktijdige toediening van dexamethason met stoffen die worden gemetaboliseerd via CYP3A4 of getransporteerd door P-gp kan leiden tot verhoogde klaring en verlaagde plasmaconcentraties van deze stoffen:

- orale anticonceptiva, aangezien niet kan worden uitgesloten dat de werkzaamheid van orale anticonceptiva tijdens de behandeling vermindert. Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd met orale anticonceptiva. Het is noodzakelijk dat effectieve maatregelen ter voorkoming van zwangerschap worden genomen (zie rubriek 4.6). De werkzaamheid van hormonale substitutietherapie kan eveneens verminderen;
- orale anticoagulantia, vanwege een mogelijke invloed van corticosteroiden op het metabolisme van de orale anticoagulans en op stollingsfactoren alsook het risico op hemorragie (slijmvlies van het spijsverteringskanaal, bloedvatfragiliteit) van de behandeling met dexamethason zelf bij hoge doses of een behandelingsduur langer dan tien dagen. Als het noodzakelijk is de combinatie te gebruiken, moet de monitoring worden aangescherpt en moeten de stollingsparameters worden gecontroleerd, namelijk na één week en daarna om de week en aan het einde van de behandeling;
- docetaxel en cyclofosfamide, vanwege verlaging van de plasmaspiegels ervan door inductie van CYP3A en P-gp;
- lapatinib, vanwege verhoogde hepatotoxiciteit van lapatinib, waarschijnlijk als gevolg van inductie van het CYP3A4-metabolisme;
- ciclosporine, vanwege vermindering van de biologische beschikbaarheid en verlaging van de plasmaspiegels van ciclosporine. Ciclosporine kan tevens de intracellulaire opname van dexamethason verhogen. Daarnaast zijn convulsies gemeld met gelijktijdig gebruik van dexamethason en ciclosporine. Gelijktijdig gebruik van dexamethason en ciclosporine moet worden vermeden;
- midazolam, vanwege een verlaging van de plasmaspiegels van midazolam door CYP3A4-inductie. De werkzaamheid van midazolam kan verminderen;
- ivermectine, vanwege verlaging van de plasmaspiegels van ivermectine. Parasiteradicatie moet met succes zijn afgerond alvorens met dexamethason wordt gestart (zie rubriek 4.4);
- rifabutine, vanwege verlaagde plasmaspiegels van rifabutine door inductie van intestinaal en hepatisch CYP3A4;
- indinavir, vanwege een sterke verlaging van de plasmaspiegels van indinavir door intestinale CYP3A4-inductie;
- erytromycine, vanwege een versneld metabolisme van erytromycine bij niet-dragers van het *CYP3A5\*1*-allel na behandeling met dexamethason;
- isoniazide, aangezien glucocorticoïden de plasmaconcentraties van isoniazide kunnen verlagen, waarschijnlijk als gevolg van stimulatie van het levermetabolisme van isoniazide en vertraging van het metabolisme van glucocorticoïden;
- praziquantel, vanwege verlaging van de plasmaconcentraties van praziquantel als gevolg van versnelling van het metabolisme ervan in de lever door dexamethason, waarbij het risico bestaat dat de behandeling niet aanslaat. Tussen de behandelingen met de twee geneesmiddelen moet een tussenpoos van ten minste één week worden aangehouden.

Herhaalde dagelijkse toediening van dexamethason leidt bovendien tot verlaagde plasmaspiegels van dexamethason als gevolg van de inductie van CYP3A4 en P-gp. Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij de behandeling van multipel myeloom.

Dexamethason heeft geen klinisch significante farmacokinetische interactie met thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, vincristine of doxorubicine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen moeten tijdens de behandeling met Neofordex voorkomen dat ze zwanger raken. Dexamethason kan aangeboren afwijkingen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Dexamethason kan worden gebruikt met bekende teratogenen (bijv. thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, plerixafor) of met cytotoxische stoffen die tijdens de zwangerschap zijn gecontra-indiceerd. Patiënten die worden behandeld met Neofordex in

combinatie met middelen die thalidomide, lenalidomide of pomalidomide bevatten, dienen de zwangerschapspreventieprogramma's van deze middelen na te leven. Alvorens een combinatiebehandeling te starten, dienen alle relevante samenvattingen van de productkenmerken te worden geraadpleegd voor aanvullende informatie.

#### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en hun mannelijke partners dienen gepaste anticonceptiemaatregelen te nemen. Dit houdt in dat de eisen van het zwangerschapspreventieprogramma voor combinatiebehandeling met thalidomide of de analoga ervan moeten worden nageleefd. De werkzaamheid van orale anticonceptiva kan verminderen tijdens behandeling met dexamethason (zie rubriek 4.5).

#### Zwangerschap

Op grond van ervaring bij mensen zijn er aanwijzingen dat dexamethason aangeboren afwijkingen veroorzaakt, met name intra-uteriene groeiretardatie en in zeldzame gevallen neonatale bijnierinsufficiëntie, bij gebruik tijdens de zwangerschap.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Neofordex mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met dexamethason noodzakelijk maakt.

#### Borstvoeding

Glucocorticoïden worden uitgescheiden in de moedermelk; bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde vrouwen zijn effecten aangetoond.

Er moet besloten worden of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Neofordex moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is verminderde vruchtbaarheid van vrouwelijke dieren gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid van mannelijke dieren beschikbaar.

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

Neofordex heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dexamethason kan verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, somnolentie, vermoeidheid, syncope en wazig-zien veroorzaken (zie rubriek 4.8). Als dit het geval is, moet de patiënt worden verteld geen voertuig te besturen, machines te bedienen of gevaarlijke taken te verrichten zolang hij/zij met dexamethason wordt behandeld.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen van Neofordex komen overeen met het voorspelbare veiligheidsprofiel van glucocorticoïden. Hyperglykemie, insomnie, spierpijn en zwakte, asthenie, vermoeidheid, oedeem en gewichtstoename treden zeer vaak op. Minder vaak voorkomende maar ernstige bijwerkingen zijn onder meer pneumonie en andere infecties en psychische stoornissen (zie rubriek 4.4). In combinatie met thalidomide of de analoga ervan waren de ernstigste bijwerkingen veneuze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk diepe veneuze trombose en longembolie, en myelosuppressie, in het bijzonder neutropenie en trombocytopenie (zie rubriek 4.4).

De incidentie van voorspelbare bijwerkingen, waaronder atrofie van de bijnier, staat in verband met de dosis, het toedieningsschema en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

## Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn waargenomen bij met dexamethason behandelde patiënten staan hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: 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 ( $< 1/10.000$  inclusief geïsoleerde meldingen), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse                                      | Bijwerkingen  |
|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                     | <i>Vaak:</i> pneumonie, herpes zoster, infectie van de bovenste luchtwegen, infectie van de onderste luchtwegen, orale candidiasis, orale schimmelinfectie, infectie van de urinewegen, herpes simplex, candida-infectie.<br><i>Niet bekend:</i> infectie, sepsis.  |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | <i>Vaak:</i> neutropenie, anemie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, leukocytose.<br><i>Soms:</i> febriele neutropenie, pancytopenie, coagulopathie.  |
| Endocriene aandoeningen                                   | <i>Vaak:</i> cushingsyndroom.<br><i>Soms:</i> hypothyreoïdie.<br><i>Niet bekend:</i> atrofie van de bijnier, steroïden-ontwenningverschijnselen, bijnierinsufficiëntie, hirsutisme, onregelmatige menstruatie.  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | <i>Zeer vaak:</i> hyperglykemie.<br><i>Vaak:</i> hypokaliëmie, diabetes mellitus, anorexia, verminderde of verhoogde eetlust, hypoalbuminemie, vochtretentie, hyperurikemie.<br><i>Soms:</i> dehydratie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie.<br><i>Niet bekend:</i> verstoorde glucosetolerantie, natriumretentie, metabole alkalose.   |
| Psychische stoornissen                                    | <i>Zeer vaak:</i> insomnie.<br><i>Vaak:</i> depressie, angst, agressie, verwardheid, prikkelbaarheid, nervositeit, stemmingsverandering, agitatie, euforische stemming.<br><i>Soms:</i> stemmingswisselingen, hallucinaties.<br><i>Niet bekend:</i> manie, psychose, gedragsstoornissen.  |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | <i>Vaak:</i> perifere neuropathie, duizeligheid, psychomotorische hyperactiviteit, aandachtsstoornissen, geheugenstoornis, tremor, paresthesie, hoofdpijn, ageusie, dysgeusie, somnolentie, lethargie, verstoord evenwicht, dysfonie.<br><i>Soms:</i> cerebrovasculair accident, transiënte ischemische aanval (tia), amnesie, abnormale coördinatie, ataxie, syncope.<br><i>Niet bekend:</i> convulsies. |
| Oogaandoeningen   | <i>Vaak:</i> wazig-zien, cataract.<br><i>Soms:</i> conjunctivitis, toegenomen lacrimatie.<br><i>Niet bekend:</i> choroïdoretinopathie, glaucoom.  |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen                      | <i>Vaak:</i> vertigo.   |
| Hartaandoeningen  | <i>Vaak:</i> atriumfibrilleren, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie, palpitaties.<br><i>Soms:</i> myocardischemie, bradycardie.<br><i>Niet bekend:</i> congestief hartfalen.  |
| Bloedvataandoeningen                                      | <i>Vaak:</i> veneuze trombo-embolische reacties, voornamelijk diepe veneuze trombose en longembolie, hypertensie, hypotensie, blozen, verhoogde bloeddruk, verlaagde diastolische bloeddruk.<br><i>Niet bekend:</i> purpura, bloeduitstorting.  |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- of mediastinumaandoeningen | <i>Vaak:</i> bronchitis, hoesten, dyspneu, faryngolaryngeale pijn, heesheid, hikken.  |

|   |   |
|---|---|
| Maag-darmstelselaandoeningen                          | <i>Zeer vaak:</i> constipatie.<br><i>Vaak:</i> braken, diarree, misselijkheid, dyspepsie, stomatitis, gastritis, buikpijn, droge mond, opgezetten buik, flatulentie.<br><i>Niet bekend:</i> pancreatitis, gastro-intestinale perforatie, gastro-intestinale hemorragie, gastro-intestinale ulcus. |
| Lever- en galaandoeningen                             | <i>Vaak:</i> afwijkende uitslagen leverfunctietesten, verhoogd alanineaminotransferase.   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        | <i>Vaak:</i> huiduitslag, erytheem, hyperhidrose, pruritus, droge huid, alopecia.<br><i>Soms:</i> urticaria.<br><i>Niet bekend:</i> atrofie van de huid, acne.  |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen        | <i>Zeer vaak:</i> spierzwakte, spierkrampen.<br><i>Vaak:</i> myopathie, pijn aan het skeletspierstelsel, artralgie, pijn in de extremiteiten.<br><i>Niet bekend:</i> pathologische fractuur, osteonecrose, osteoporose, peesruptuur.  |
| Nier- en urinewegaandoeningen                         | <i>Vaak:</i> pollakisurie.<br><i>Soms:</i> nierfalen.   |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | <i>Zeer vaak:</i> vermoeidheid, asthenie, oedeem (waaronder perifeer en gezichtsoedeem).<br><i>Vaak:</i> pijn, ontsteking van de slijmvliezen, pyrexie, koude rillingen, malaise.<br><i>Niet bekend:</i> verstoorde wondgenezing.   |
| Onderzoeken   | <i>Vaak:</i> gewichtsafname, gewichtstoename.   |

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

**Alvorens Neofordex te gebruiken in combinatie met een ander geneesmiddel, dient de samenvatting van de productkenmerken van dat middel te worden geraadpleegd.**

Het incidentiecijfer van bepaalde bijwerkingen is afhankelijk van de toegepaste combinatiebehandeling.

De combinatie van lenalidomide met dexamethason bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom gaat gepaard met een hogere incidentie van neutropenie graad 4 (5,1% bij met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten, tegenover 0,6% bij met placebo/dexamethason behandelde patiënten). Episoden van febrile neutropenie graad 4 werden zelden gezien (0,6% bij met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten, tegenover 0,0% bij met placebo/dexamethason behandelde patiënten). Een vergelijkbare incidentie van hooggradige neutropenie werd gemeld bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die waren behandeld met de combinatie van lenalidomide en dexamethason.

Neutropenie deed zich voor bij 45,3% van de patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom die werden behandeld met een lage dosis dexamethason plus pomalidomide (Pom + LD-Dex) en bij 19,5% van de patiënten die een hoge dosis dexamethason (HD-Dex) kregen. De neutropenie was graad 3 of 4 bij 41,7% van de patiënten die Pom + LD-Dex kregen, in vergelijking met 14,8% van de patiënten met HD-Dex. Bij met Pom + LD-Dex behandelde patiënten was de neutropenie incidenteel ernstig (2,0% van de patiënten), leidde niet tot stopzetting van de behandeling, ging gepaard met onderbreking van de behandeling bij 21,0% van de patiënten en met een dosisverlaging bij 7,7% van de patiënten. Febrile neutropenie (FN) deed zich voor bij 6,7% van de patiënten die Pom + LD-Dex kregen, en bij geen van de patiënten met HD-Dex. Alle gevallen werden gemeld als graad 3 of 4. FN werd bij 4,0% van de patiënten als ernstig gemeld. FN leidde bij 3,7% van de patiënten tot onderbreking van de dosis en bij 1,3% van de patiënten tot een dosisverlaging; van stopzetting van de behandeling was geen sprake.

De combinatie van lenalidomide met dexamethason bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom gaat gepaard met een hogere incidentie van trombocytopenie graad 3 en 4 (respectievelijk 9,9% en 1,4% bij met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten, tegenover 2,3% en 0,0% bij met placebo/dexamethason behandelde patiënten). Een vergelijkbare incidentie van hooggradige trombocytopenie

werd gemeld bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die waren behandeld met de combinatie van lenalidomide en dexamethason. Trombocytopenie deed zich voor bij 27,0% van de patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom die Pom + LD-Dex kregen en bij 26,8% van de patiënten met HD-Dex. De trombocytopenie was graad 3 of 4 bij 20,7% van de patiënten behandeld met Pom + LD-Dex en bij 24,2% van de patiënten met HD-Dex. Bij met Pom + LD-Dex behandelde patiënten was de trombocytopenie ernstig bij 1,7% van de patiënten, leidde tot een dosisverlaging bij 6,3% van de patiënten, tot een onderbreking van de dosis bij 8% van de patiënten en tot stopzetting van de behandeling bij 0,7% van de patiënten.

De combinatie van lenalidomide, thalidomide of pomalidomide met dexamethason gaat gepaard met een verhoogd risico op diepe veneuze trombose en longembolie bij patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van erythropoëtische geneesmiddelen of een voorgeschiedenis van diepe veneuze trombose kan ook het trombotische risico bij deze patiënten verhogen.

Laaggradige perifere neuropathische reacties, voornamelijk paresthesie graad 1, kunnen worden waargenomen met dexamethason als op zichzelf staande behandeling bij tot 34% van nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom. Zowel de incidentie als de ernst van perifere neuropathie nemen echter toe met gelijktijdig gebruik van bortezomib of thalidomide. In één onderzoek kreeg 10,7% van de met thalidomide en dexamethason behandelde patiënten neuropathische reacties van graad 3/4, tegenover 0,9% van de patiënten die alleen met dexamethason werden behandeld.

#### 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De acute toxiciteit van dexamethason is zwak en toxische effecten zijn zelden waargenomen na een acute overdosis. Er bestaat geen antidotum en behandeling is symptomatisch.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden, ATC-code: H02AB02.

#### Werkingsmechanisme

Dexamethason is een synthetisch glucocorticoïd; het heeft zowel sterke ontstekingsremmende effecten als een lage mineralocorticoïde activiteit. In hoge doses (bijv. 40 mg) verlaagt het de immunreactie.

Gebleken is dat dexamethason de dood van multipel-myeloomcellen (apoptose) induceert via downregulatie van de activiteit van nucleaire factor  $\kappa$ B en activatie van caspase-9 door afgifte van 'second mitochondria-derived activator of caspase' (Smac, een apoptose-stimulerende factor). Langdurige blootstelling was noodzakelijk om tot maximumspiegels van apoptotische markers en verhoogde caspase-3-activatie en DNA-fragmentatie te komen. Dexamethason vertoonde verder downregulatie van anti-apoptotische genen en verhoging van I $\kappa$ B- $\alpha$ -eiwitspiegels.

De apoptotische activiteit van dexamethason wordt versterkt door de combinatie met thalidomide of de analoga ervan en met proteasoomremmer (bijv. bortezomib).

Multipel myeloom is een zeldzame progressieve hematologische ziekte. De ziekte wordt gekenmerkt door een overvloed aan abnormale plasmacellen in het beenmerg en overproductie van intact monoklonaal immunoglobuline (IgG, IgA, IgD of IgE) of alleen bence-joneseiwit (vrije lichte ketens ( $\kappa$  en  $\lambda$ ) van het monoklonale immunoglobuline).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er is geen onderzoek gedaan naar de klinische werkzaamheid en veiligheid van Neofordex bij de behandeling van multipel myeloom.

De werkzaamheid en de veiligheid van dexamethasoncombinatiebehandeling bij multipel myeloom zijn bevestigd in talrijke klinische onderzoeken bij nieuw gediagnosticeerde patiënten en bij patiënten met recidiverende of refractaire ziekte. Het middel is onderzocht bij patiënten met uiteenlopende leeftijden en bij patiënten die al dan niet werden geacht in aanmerking te komen voor autologe stamceltransplantatie. Oraal dexamethason in hoge doses (40 mg of 20 mg) is onderzocht bij de behandeling van multipel myeloom in combinatie met chemotherapie in het VAD-regime (vincristine, adriamycine/doxorubicine en dexamethason) of samen met nieuwe middelen, waaronder thalidomide en de analoga ervan, alsook proteasoomremmers. In gecontroleerde onderzoeken gaf combinatiebehandeling met dexamethason consistent betere uitkomsten wat betreft overleving en respons dan opzichzelfstaand dexamethason.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Neofordex in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van Neofordex worden piekplasmaspiegels van dexamethason bereikt na een mediane tijdsduur van drie uur. De biologische beschikbaarheid van dexamethason is ongeveer 80%. Er bestaat een lineair verband tussen toegediende en biologisch beschikbare doses.

Dexamethason wordt getransporteerd door het P-glycoproteïne (ook wel MDR1 genoemd). Andere MDR-transporteiwitten spelen mogelijk ook een rol bij het transport van dexamethason.

### Distributie

Dexamethason wordt, afhankelijk van de toegediende dosis, tot ongeveer 80% gebonden door plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. In zeer hoge doses circuleert dexamethason grotendeels ongebonden in het bloed. Het distributievolume is ongeveer 1 l/kg. Dexamethason passeert de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière, en wordt uitgescheiden in moedermelk.

### Biotransformatie

Toegediend dexamethason wordt voor een klein deel onveranderd uitgescheiden door de nier. Het grootste deel wordt gehydrogeneerd of gehydroxylerd bij mensen, met als voornaamste metabolieten hydroxy-6-dexamethason en dihydro-20-dexamethason. 30 tot 40% wordt geconjugeerd aan glucuronzuur of gesulfateerd in de menselijke lever en in deze vorm uitgescheiden via de urine. Dexamethason wordt gemetaboliseerd via het enzym cytochroom-P450 3A4 (CYP3A4). Andere cytochroom-P450-iso-enzymen spelen mogelijk ook een rol in de biotransformatie van dexamethason.

### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van dexamethason is ongeveer 250 minuten.

## Specifieke patiëntengroepen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de biotransformatie van dexamethason bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Roken heeft geen invloed op de farmacokinetiek van dexamethason. Tussen patiënten van Europese en Aziatische (Indonesische en Japanse) afkomst zijn geen verschillen in de farmacokinetiek van dexamethason gevonden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Glucocorticoïden vertonen slechts een zwakke acute toxiciteit. Er zijn geen gegevens over chronische toxiciteit en carcinogeniciteit beschikbaar. Bevindingen betreffende genotoxiciteit bleken artefacten te zijn. In onderzoek naar reproductietoxiciteit bij muizen, ratten, hamsters, konijnen en honden heeft dexamethason geleid tot embryofoetale misvormingen zoals een groter aantal gevallen van gespleten gehemelte en skeletafwijkingen, tot gewichtsafname van de thymus, milt en bijnier, tot long-, lever- en nierafwijkingen en tot groeiremming. Beoordeling van de postnatale ontwikkeling van prenataal behandelde dieren liet verminderde glucosetolerantie en insulinegevoeligheid, gedragsveranderingen en afname van het hersen- en lichaamsgewicht zien. Bij mannen kan er sprake zijn van verminderde vruchtbaarheid door apoptose van geslachtscellen en spermatogene afwijkingen. Gegevens over de vruchtbaarheid bij vrouwen spreken elkaar tegen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel geldt geen speciale bewaartemperatuur.

De tabletten moeten tot toediening in de blisterverpakking worden bewaard. De afzonderlijke tabletten in intacte verpakking moeten langs de perforatierand worden losgemaakt van de blister, bijvoorbeeld voor gebruik in een medicatieverdeeldoos. Gehalveerde tabletten die niet onmiddellijk worden ingenomen, moeten worden afgevoerd (zie rubriek 6.6).

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 x 1 tablet in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking van OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Verpakkingsgrootte: 10 tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Adviseer patiënten ongebruikte tabletten niet in de vuilnisbak te gooien of door de gootsteen of de WC te spoelen.

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

Laboratoires CTRS  
63, rue de l'Est  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrijk  
E-mail: [ctrs@ctrs.fr](mailto:ctrs@ctrs.fr)

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

EU/1/15/1053/001

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 2016  
Datum van laatste verlenging:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://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**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Laboratoires CTRS  
63, rue de l'Est  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrijk

## **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 worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **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.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Neofordex, tabletten van 40 mg  
dexamethason

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat dexamethasonacetaat, overeenkomend met 40 mg dexamethason.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 x 1 tablet

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**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

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Laboratoires CTRS  
63, rue de l'Est  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrijk  
E-mail: ctrs@ctrs.fr

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

EU/1/15/1053/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

neofordex

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Neofordex, tabletten van 40 mg  
dexamethason

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires CTRS

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Neofordex, tabletten van 40 mg dexamethason**

#### **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. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Neofordex 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 Neofordex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Neofordex is een geneesmiddel dat de werkzame stof dexamethason bevat. Dexamethason is een bepaald type hormoon met de naam glucocorticoïd (en wordt soms ook wel corticoïd of corticosteroïd genoemd). Het oefent diverse werkingen uit, waaronder effecten op de witte bloedcellen, die deel uitmaken van het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam). Dexamethason lijkt op de glucocorticoïden die van nature in het lichaam worden aangemaakt.

Neofordex wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom, een vorm van bloedkanker die invloed heeft op de witte bloedcellen die antilichamen aanmaken. Neofordex wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen voor multipel myeloom. Zij werken samen door witte bloedcellen die door de kanker zijn aangetast te laten afsterven.

#### **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 heeft een virusinfectie, in het bijzonder virale hepatitis, herpes, waterpokken of gordelroos.
- U heeft een onbehandelde psychische stoornis.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt, vooral als het wordt gegeven met andere geneesmiddelen.

##### Infectierisico

Behandeling met Neofordex (een hooggedoseerd corticosteroïd) kan ervoor zorgen dat uw lichaam minder goed in staat is om infecties te bestrijden (met name veroorzaakt door bacteriën, gisten en/of parasieten). Dit kan soms leiden tot infecties die worden veroorzaakt door ziektekiemen die onder normale omstandigheden zelden leiden tot infectie (zogenaamde opportunistische infecties). Als u tijdens behandeling met dit geneesmiddel een infectie krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Dit is vooral belangrijk als u verschijnselen van longontsteking krijgt, zoals hoesten, koorts, kortademigheid en pijn op de borst. U kunt

zich ook verward voelen. Dit doet zich vooral voor bij ouderen. U moet het ook uw arts laten weten als u tuberculose heeft gehad of als u in gebieden bent geweest waar spoelworminfecties vaak voorkomen.

**Opmerking:** Het is belangrijk dat u tijdens uw behandeling met Neofordex contact vermijdt met personen die lijden aan waterpokken, mazelen of gordelroos. U moet onmiddellijk contact op nemen met uw arts als u denkt dat u contact bent geweest met iemand met deze aandoeningen.

#### Psychiatrische aandoeningen

Hooggedoseerde corticosteroïden, zoals dexamethason, kunnen psychische problemen veroorzaken die soms ernstig kunnen zijn. Vertel het uw arts voordat u begint met Neofordex als u of iemand in uw directe familie heeft geleden (of op dit moment lijdt) aan ernstige depressie of manische aanvallen. Dit is vooral belangrijk als u zich depressief voelt of zelfmoordgedachten heeft. Slapeloosheid kan worden beperkt door Neofordex 's ochtends toe te dienen.

#### Tumorlyssyndroom

Vertel het uw arts als u verschijnselen van tumorlyssyndroom krijgt zoals spierkrampen, spierzwakte, verwardheid, verlies of verstoring van het gezichtsvermogen en kortademigheid.

#### Langdurige behandeling

Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel is het van belang dat u een evenwichtig dieet aanhoudt (weinig suiker en natrium, veel eiwit). Het vasthouden van water en natrium komt vaak voor en kan tot hoge bloeddruk leiden. Uw arts zal u advies geven over een geschikt dieet en kan kalium-, calcium- of vitamine D-supplementen voorschrijven.

Glucocorticoïdtherapie, zoals dexamethason, kan de werking van geneesmiddelen tegen diabetes of hoge bloeddruk verminderen. Uw arts zal de dosis van deze geneesmiddelen mogelijk moeten verhogen.

#### Hematologie

Als u in het verleden bloedstolsels heeft gehad, moet u dit uw arts laten weten voor u met Neofordex start. De combinatie van dexamethason met thalidomide, lenalidomide of pomalidomide (geneesmiddelen voor de behandeling van multipel myeloom) geeft een verhoogd risico op bloedstolsels in de aderen en slagaderen. U moet het uw arts direct laten weten als u last krijgt van kortademigheid, pijn op de borst of zwelling in de armen of benen.

De combinatie van dexamethason met lenalidomide of pomalidomide kan leiden tot een daling van het aantal normale witte bloedcellen (bloedcellen die infecties helpen bestrijden) en/of bloedplaatjes (die helpen bij het voorkomen van bloedingen). Uw arts zal regelingen treffen voor passend bloedonderzoek, vóór en tijdens de behandeling.

#### Feochromocytoomcrisis

Behandeling met dit geneesmiddel kan een feochromocytoomcrisis veroorzaken, wat dodelijk kan zijn. Een feochromocytoom is een zeldzame tumor van de bijnieren. Een crisis kan de volgende verschijnselen veroorzaken: hoofdpijn, zweten, hartkloppingen en hoge bloeddruk. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u deze verschijnselen heeft.

#### Oogaandoeningen

Behandeling met dit geneesmiddel kan centrale sereuze choroïdoretinopathie veroorzaken, een oogaandoening die leidt tot wazig-zien of beeldvertekening. Dit gebeurt meestal in een van de ogen. Als u merkt dat u langer dan enkele dagen last heeft van wazig-zien of beeldvertekening, raadpleeg dan uw arts.

#### Peesontsteking (tendinitis)

Behandeling met dit geneesmiddel kan een peesontsteking veroorzaken. In uiterst zeldzame gevallen kan een pees scheuren. Het risico daarop wordt verhoogd door behandeling met bepaalde antibiotica en door nierproblemen. Neem contact op met uw arts als u last heeft van pijnlijke, stijve of gezwollen gewrichten of pezen.

Krijgt u een behandeling voorgeschreven door een arts, tandarts of iemand anders? Vertel hem/haar dan dat u op dit moment dexamethason gebruikt of dat u dat kort geleden heeft gedaan (zie de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Als u ziek wordt of betrokken raakt bij een ongeluk of als u moet worden geopereerd (ook bij de tandarts) of een vaccinatie (een hoge dosis glucocorticoiden kan de werking van ‘levende’ vaccins verminderen) nodig heeft, moet u de arts die u behandelt laten weten dat u hooggedoseerde corticosteroïden gebruikt of dat u dat kort geleden heeft gedaan.

Als u testen moet laten doen (met name voor infecties), moet u de persoon die de testen uitvoert vertellen dat u dexamethason gebruikt omdat dexamethason de resultaten kan verstoren.

Neem contact op met uw arts voordat u Neofordex gaat gebruiken

- als u een lever- of nierziekte heeft;
- als u een hartaandoening heeft of kort geleden een hartaanval heeft gehad;
- als u een hoge bloeddruk of een hoge cholesterolwaarde heeft of een roker bent;
- als u diabetes heeft of in uw familie een voorgeschiedenis van diabetes is;
- als u osteoporose (botontkalking) heeft, vooral als u een vrouw bent in de levensfase na de menopauze (overgang);
- als u glaucoom heeft (verhoogde oogdruk) of in uw familie een voorgeschiedenis van glaucoom is;
- als u myasthenia gravis heeft (een ziekte die de spieren aantast), ontsteking aan een pees (tendinitis);
- als u een ulcus pepticum (zweer in uw maag of twaalfvingerige darm) of een voorgeschiedenis van ulcera peptica, maagbloedingen of perforatie heeft;
- als u een ontsteking van de karteldarm, diverticulitis, heeft of onlangs een operatie aan de darmen heeft ondergaan;
- als u een feochromocytoom heeft of vermoedelijk heeft (een tumor van de bijnieren).

Uw arts zal u nauwlettender controleren als u een van bovenstaande ziekten heeft.

### Ouderen

Indien u tot de ouderen behoort, kunnen sommige bijwerkingen van Neofordex ernstiger zijn. Dit geldt vooral voor botontkalking (osteoporose), hoge bloeddruk, lage kaliumspiegels, diabetes, vatbaarheid voor infecties en het dunner worden van de huid. Uw arts zal u nauwlettender controleren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen krijgen geen multipel myeloom. Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen (d.w.z. elk kind jonger dan 18 jaar).

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Neofordex 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.

Vóór u start met de behandeling met Neofordex, moet u van alle geneesmiddelen die u in combinatie met Neofordex gaat gebruiken de bijsluiters lezen voor informatie over deze geneesmiddelen. Als thalidomide, lenalidomide of pomalidomide wordt gebruikt, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan testen op zwangerschap en anticonceptie-eisen.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, moet u uw arts raadplegen vóór u met Neofordex start:

#### *Vermijd de volgende combinaties*

- acetylsalicylzuur, een stof die in veel geneesmiddelen zit en dient voor het verlichten van pijn en het verlagen van koorts (kan het risico op bloedingen verhogen);
- Ook moet u het uw arts laten weten als u onlangs bent gevaccineerd of van plan bent zich te laten vaccineren (zie de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

*Neem voorzorgsmaatregelen bij de volgende combinaties*

- geneesmiddelen die de kaliumspiegels in het bloed verlagen, bijvoorbeeld bepaalde diuretica (plasmiddelen) of laxeremiddelen, amfotericine B via een injectie, tetracosactide, omwille van het risico op verlaagde kaliumwaarden. Uw arts moet uw kaliumwaarde mogelijk controleren;
- geneesmiddelen die het risico op een hartritmestoornis kunnen verhogen (bijv. bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van hartaandoeningen, zoals digitalis), aangezien een lage kaliumwaarde het risico op een abnormale hartslag verhoogt;
- geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, omdat de werking ervan mogelijk wordt verminderd. Uw arts moet de dosis van de bloeddrukverlagende behandeling mogelijk aanpassen;
- geneesmiddelen voor de behandeling van anemie (bloedarmoede), zoals erytropoëtine (EPO) of andere geneesmiddelen, zoals hormoonvervangende therapie, kunnen het risico op de vorming van bloedstolsels verhogen (zie rubrieken “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” en “Mogelijke bijwerkingen”);
- geneesmiddelen voor de behandeling van pijn, ontsteking en koorts (niet-steroïde ontstekingsremmers), zoals ibuprofen, naproxen, diclofenac, meloxicam en andere, kunnen het risico op bloedingen of open zweren in de maag verhogen;
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, omdat Neofordex de glucosewaarden kan beïnvloeden. Het is belangrijk dat u zelf uw glucosewaarde controleert, vooral aan het begin van de behandeling. Uw arts moet mogelijk de dosis van geneesmiddelen tegen diabetes aanpassen;
- bepaalde antibiotica (zoals fluoroquinolonen) kunnen het risico op peesontsteking verhogen en, in uitzonderlijke gevallen, scheuring van de betrokken pees veroorzaken, vooral na langdurige behandeling;
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van kanker (zoals methotrexaat) kunnen het risico op infectie, bloedingen of bloedarmoede verhogen.

*De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Neofordex beïnvloeden*

Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Neofordex verminderen:

- aminoglutethimide (geneesmiddel voor de behandeling van het syndroom van Cushing of borstkanker);
- anticonvulsiva (voor de behandeling van epilepsie) zoals carbamazepine, fosfentytoïne, fenobarbital, fentytoïne, primidon;
- rifampicine (voor de behandeling van tuberculose);
- geneesmiddelen voor maagklachten (bijvoorbeeld maagzuurremmers) en colestyramine (voor verlaging van cholesterol). Tussen de toediening van dergelijke geneesmiddelen en Neofordex moet een tussenpoos van ten minste twee uur worden aangehouden;
- efedrine (voor de behandeling van astma-aanvallen of de verlichting van een verstopte neus).

Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Neofordex verhogen:

- aprepitant of fosaprepitant (voor de behandeling van misselijkheid en braken na een operatie of veroorzaakt door chemotherapie [anti-kankerbehandeling]);
- antibiotica met werkzame stoffen waarvan de naam eindigt op -mycine en antischimmelmiddelen (voor de behandeling van schimmelinfecties) met werkzame stoffen waarvan de naam eindigt op -conazol; en geneesmiddelen tegen hiv met werkzame stoffen waarvan de naam eindigt op -navir.

*Neofordex kan de werking van deze geneesmiddelen beïnvloeden*

- de werking van orale anticonceptie en hormoonvervangende therapie is mogelijk verminderd. U moet effectieve maatregelen nemen om zwangerschap te vermijden (zie de rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”);
- de werking van orale antistollingsmiddelen wordt mogelijk verhoogd en kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Uw arts moet uw bloedstollingsparameters mogelijk nauwkeurig controleren;
- de werking van bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van kanker (zoals docetaxel en cyclofosfamide) is mogelijk verminderd;
- de effecten van lapatinib (voor de behandeling van kanker) op de lever kunnen worden verhoogd;
- de werking van ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de immunrespons te onderdrukken) is mogelijk verminderd. Daarnaast werden convulsies gemeld bij gelijktijdig gebruik van dexamethason en ciclosporine. Gelijktijdig gebruik van Neofordex en ciclosporine moet worden vermeden;
- de werking van midazolam (gebruikt als slaapmiddel en voor de behandeling van epilepsie) is mogelijk verminderd;

- de werking van ivermectine (voor bepaalde worminfecties) is mogelijk verminderd. Daarom moet een behandeling met ivermectine met succes zijn afgerond voordat Neofordex wordt toegediend (zie de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”);
- de werking van rifabutine en isoniazide (voor de behandeling van tuberculose) is mogelijk verminderd;
- de werking van indinavir (voor de behandeling van hiv) is mogelijk verminderd;
- de werking van erytromycine is mogelijk verminderd;
- de werking van praziquantel (voor bepaalde worminfecties) is mogelijk verminderd met een risico op falen van de behandeling. Tussen de toediening van praziquantel en Neofordex moet daarom een tussenpoos van ten minste een week worden aangehouden.

### **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.

U moet tijdens uw behandeling met Neofordex voorkomen dat u zwanger raakt, omdat dit aangeboren afwijkingen zou kunnen veroorzaken. U en uw partner moeten geschikte anticonceptie gebruiken. Gebruik Neofordex niet tijdens de zwangerschap, tenzij uw klinische toestand een behandeling met dexamethason vereist. Stel uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zwanger bent of als u zwanger raakt tijdens de behandeling.

Glucocorticoïden worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/baby's kan daarom niet worden uitgesloten. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u dan helpen beslissen of u moet stoppen met borstvoeding geven, of moet stoppen met Neofordex innemen. Hij of zij zal daarbij rekening houden met de voordelen van moedermelk voor de baby en het voordeel van Neofordex voor de moeder.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Neofordex heeft een matige invloed op uw rijvaardigheid en uw vermogen machines te gebruiken. U mag niet rijden, gereedschap of machines gebruiken of gevaarlijke taken verrichten als u bijwerkingen krijgt, zoals verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid, flauwvallen of wazig-zien.

### **Neofordex bevat lactose**

Neofordex bevat lactose, een suiker. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet kunt verdragen, raadpleeg dan uw arts voordat u met dit middel begint.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

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

Uw arts bepaalt de dosis en hoe vaak u Neofordex moet innemen. Dit kan variëren afhankelijk van uw aandoening en andere bijbehorende behandeling(en). De aanbevolen dosering is één tablet per keer. Als u ouder dan 65 jaar en/of zwak bent, kan uw arts een halve tablet per keer voorschrijven. Neem geen hogere of lagere dosis dan is voorgeschreven. U moet dit geneesmiddel op de juiste dagen innemen, precies zoals uw arts heeft voorgeschreven.

Uw arts kan de dosis en hoe vaak u het middel moet innemen veranderen op basis van bepaalde factoren zoals uw bloedanalyses, uw algemene conditie, andere aan u voorgeschreven geneesmiddelen en uw reactie op de behandeling.

Neem de voorgeschreven dosis van één tablet (40 mg) of een halve tablet (20 mg) 's ochtends in met een glas water.

Als uw dosis een halve tablet is (20 mg), moet de tablet op de breuklijn worden verdeeld in twee gelijke helften. Neem één halve tablet meteen in. **Omdat de kwaliteit van dit geneesmiddel na verdeling en uitname uit de verpakking kan afnemen, mag u de overgebleven halve tablet niet bewaren om op een**

**andere dag in te nemen.** Bewaar de overgebleven halve tablet vervolgens op een veilige plaats, buiten het zicht en bereik van kinderen, tot u de tablet op juiste wijze kunt weggooien, aangezien u geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC mag spoelen of in de vuilnisbak gooien. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u moeite heeft om de tablet uit de blisterverpakking te halen of de tablet te breken, vraag dan iemand om hulp.  
Slapeloosheid kan worden beperkt door Neofordex 's ochtends toe te dienen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Neofordex heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ziekenhuis.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u bent vergeten Neofordex in te nemen op het gebruikelijke tijdstip en

- u bent minder dan 12 uur te laat, neem de tablet dan direct alsnog in;
- u bent meer dan 12 uur te laat, neem de tablet dan niet in, maar neem de volgende tablet in op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Als u plotseling stopt met het innemen van dit geneesmiddel, kunnen zich ernstige bijwerkingen voordoen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, kunt u een lage bloeddruk krijgen. U kunt ook 'ontwenningssverschijnselen' krijgen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, problemen met uw gezichtsvermogen (waaronder pijn of zwelling in het oog), misselijkheid of ziekte, koorts, pijn in uw spieren en gewrichten, zwelling aan de binnenkant van uw neus, gewichtsverlies, jeukende huid en bindvliesontsteking. Volg het advies van uw arts als uw behandeling moet worden stopgezet.

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.

Uw arts zal deze bijwerkingen met u bespreken en de mogelijke risico's en voordelen van uw behandeling uiteenzetten.

De onderstaande bijwerkingen werden waargenomen bij inname van dexamethason voor de behandeling van multipel myeloom en voor de behandeling van andere ziekten. In sommige gevallen kan de combinatie van verschillende geneesmiddelen de bijwerkingen van één van deze geneesmiddelen afzonderlijk versterken.

Neofordex kan ernstige psychische gezondheidsproblemen veroorzaken. Deze komen vaak voor (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen) en kunnen zijn:

- gevoelens van neerslachtigheid (waaronder zelfmoordgedachten);
- overmatig opgewekt (manie), zeer gelukkig (euforie) of wisselende stemmingen;
- angstgevoelens, concentratieproblemen en geheugenverlies;
- dingen voelen, zien of horen die niet bestaan of in iets geloven wat niet echt is, sombere gedachten, gedragsveranderingen.

Wanneer u een van deze symptomen krijgt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

#### **Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen**

- verhoogde bloedsuikerspiegel (hyperglycaemie);
- verstopping (obstipatie);
- slaapproblemen (insomnia);
- spierkrampen, spierzwakte;

- vermoeidheid, zwakte, zwellen van het lichaam en gezicht.

**Vaak: kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen**

- bacteriële, virale of schimmelinfecties, waaronder longontsteking, gordelroos, infecties van de neus, mond, amandelen of keel, bronchitis, herpes, blaasontsteking, candida-infectie;
- verlaagd aantal rode of witte bloedcellen en/of bloedplaatjes of een verhoogd aantal witte bloedcellen, verlaagde bloedspiegels van kalium of albumine (een eiwit), verhoogde bloedspiegels van urinezuur, veranderingen in leverfunctietesten;
- cushingsyndroom, d.w.z. gewichtstoename van de romp en het gezicht, overmatig zweten, striae (striemen), zichtbaar gezwollen haarvaten (kleine bloedvaten) en droogheid van de huid, groei van extra gezichtshaar (vooral bij vrouwen) en het dunner worden van het haar;
- ontwikkeling van diabetes, verminderde of verhoogde eetlust, gewichtstoename of gewichtsverlies, vocht vasthouden;
- agressie, verwardheid, prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, veranderde stemming;
- gevoeligheid, gevoelloosheid, tintelend of brandend gevoel van de huid of pijn in de handen of voeten als gevolg van zenuwbeschadiging, duizeligheid, trillen, hoofdpijn, minder smaak of veranderde smaak;
- grijze staar, wazig-zien;
- snelle of onregelmatige hartslag, te hoge of te lage bloeddruk, vorming van bloedstolsels die de bloedvaten kunnen verstoppen (bijv. in de benen of longen), zwellen van armen of benen, roodheid van de huid van het gezicht of lichaam;
- hoesten, ademhalingsproblemen, moeite met spreken, zere keel of mond, heesheid, droge mond, hikken, ontsteking van de slijmvliezen;
- braken, misselijkheid, diarree, verstoorde spijsvertering, opgeblazen gevoel, gezwollen en/of pijnlijke maag;
- huiduitslag, jeuk, rode huid, overmatig zweten (hyperhidrose), droge huid, haarverlies (alopecia);
- spieratrofie (afname van spiermassa), pijn in spieren, gewrichten, botten of ledematen;
- vaak moeten urineren;
- pijn, koorts, koude rillingen, flauwvallen, draaiduizeligheid, uitputting, sufheid, verstoord evenwichtsgevoel.

**Soms: kunnen bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen**

- koorts als gevolg van een tekort aan bepaalde witte bloedcellen, tekort aan alle soorten bloedcellen, verminderde bloedstolling;
- onvoldoende werking van schildklier, met als gevolg dat deze geen normale hoeveelheden hormonen produceert (hypothyreoïdie);
- onvoldoende water in het lichaam (uitdroging) met dorst of hoofdpijn, verminderde magnesium- of calciumwaarden in het bloed;
- stemmingswisselingen, hallucinaties;
- beroerte, problemen met coördinatie of beweging, flauwvallen;
- ontsteking van het oog en/of oogleden, toegenomen tranenvloed;
- hartinfarct, abnormaal lage hartslag;
- netelroos;
- nierfalen (niet of niet goed werkende nieren).

**Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald**

- infectie, ontsteking van het hele lichaam als gevolg van infectie (sepsis);
- onvermogen van het lichaam om normaal te reageren op ernstige stress zoals ongevallen, operatie of ziekte als gevolg van onvoldoende werking van de bijniere, ernstige ongewone hoofdpijn met stoornissen van het gezichtsvermogen samenhangend met het stopzetten van de behandeling, onregelmatige menstruatiecycli bij vrouwen, overmatige haargroei (hirsutisme);
- verhoogde noodzaak van diabetesmedicatie, zouthuishouding niet in evenwicht, kaliumverlies als gevolg van lage kooldioxidespiegels (een aandoening met de naam metabole alkalose);
- epileptische aanvallen;
- verhoogde druk in het oog, zoals glaucoom, aandoeningen van het vaatvlies en netvlies van het oog (choroïdoretinopathie);
- onvermogen van het hart om voldoende bloed door het lichaam te pompen (hartfalen);
- zweren, perforaties en/of bloedingen in de slokdarm, maag of darm, ontstoken alvleesklier (dit kan blijken uit pijn in de rug en de buik);

- langzame wondgenezing, acne, dunner worden van de huid, blauwe plekken, rode of paarse verkleuringen op de huid (purpura);
- botontkalking met verhoogd risico op botbreuken, botziekte, gescheurde pees.

### **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.

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

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de tabletten of de verpakking beschadigd zijn of tekenen van kwaliteitsvermindering vertonen.

Voor dit geneesmiddel geldt geen speciale bewaar temperatuur. Bewaar de tabletten in de blisterverpakking tot u ze inneemt. Als u een medicijnverdeelddoos gebruikt, maak de afzonderlijke tabletten dan langs de perforatierand los van de blisterverpakking zonder dat u de verpakking opent.

Halve tabletten die u niet heeft ingenomen, moet u weggooien. 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 dexamethason. Elke tablet bevat dexamethasonacetaat, overeenkomend met 40 mg dexamethason.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, magnesiumstearaat en colloïdaal waterdrij siliciumdioxide (zie rubriek 2).

### **Hoe ziet Neofordex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Elke tablet is wit en langwerpig van vorm, met aan één kant een breukstreep. U kunt de tablet in twee gelijke helften verdelen.

Elke doos bevat 10 x 1 tablet in een geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking van OPA/Aluminium/PVC-Aluminium.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Laboratoires CTRS  
63, rue de l'Est  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Laboratoires CTRS  
Tél/Tel: +32 (0)2 40 11 442  
ctrs@ctrs.fr

**България**

Laboratoires CTRS  
Тел.: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Česká republika**

Laboratoires CTRS  
Тел.: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Danmark**

Immedica Pharma AB  
Tlf: +46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**Deutschland**

Laboratoires CTRS  
Tel: +49 (0)3022153008  
ctrs@ctrs.fr

**Eesti**

Immedica Pharma AB  
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**Ελλάδα**

RAFARM AEBE  
Τηλ: + 302 106776550

**España**

Laboratoires CTRS  
Tel: + 34 914 146 613  
ctrs@ctrs.fr

**France**

Laboratoires CTRS  
Tél: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Lietuva**

Immedica Pharma AB  
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratoires CTRS  
Tél/Tel: +352 278 62 329  
ctrs@ctrs.fr

**Magyarország**

Laboratoires CTRS  
Тел.: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Malta**

Laboratoires CTRS  
Tel: +356 2776 1358  
ctrs@ctrs.fr

**Nederland**

Laboratoires CTRS  
Tel: +31 (0)2 070 38 155  
ctrs@ctrs.fr

**Norge**

Immedica Pharma AB  
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**Österreich**

Laboratoires CTRS  
Tel: +43 (0)7 208 16 847  
ctrs@ctrs.fr

**Polska**

Laboratoires CTRS  
Tel.: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Portugal**

Laboratoires CTRS  
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Hrvatska**

Laboratoires CTRS  
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Ireland**

Aspire Pharma Ltd  
Tel: +44(0)1730 231148

**Ísland**

Immedica Pharma AB  
Sími: + 46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**Italia**

Laboratoires CTRS  
Tel: + 39 (0)687 501302  
ctrs@ctrs.fr

**Κύπρος**

RAFARM AEBE  
Τηλ: + 302 106776550

**Latvija**

Immedica Pharma AB  
Tel: +46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**România**

Laboratoires CTRS  
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Slovenija**

Laboratoires CTRS  
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Slovenská republika**

Laboratoires CTRS  
Тел.: + 33 (0)1 70 76 06 37  
ctrs@ctrs.fr

**Suomi/Finland**

Immedica Pharma AB  
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**Sverige**

Immedica Pharma AB  
Tel: +46 (0)8 533 39 500  
info@immedica.com

**United Kingdom**

Aspire Pharma Ltd  
Tel: +44(0)1730 231148

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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