

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neofordex 40 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Dexamethasonacetat, entsprechend 40 mg Dexamethason.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 98,1 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, längliche Tablette (11 mm x 5,5 mm) mit der Prägung „40 mg“ auf einer Seite .

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Neofordex wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Die Dosis und die Anwendungshäufigkeit variieren je nach therapeutischem Protokoll und der/den Begleitbehandlung(en). Die Gabe von Neofordex sollte den Anweisungen für die Anwendung von Dexamethason folgen, wenn dies in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Begleitbehandlung(en) beschrieben ist. Ist dies nicht der Fall ist, sollten die lokalen oder internationalen Behandlungsprotokolle und Richtlinien befolgt werden. Verschreibende Ärzte sollten sorgfältig prüfen, welche Dosis von Dexamethason anzuwenden ist und dabei den Zustand und Krankheitsstatus des Patienten berücksichtigen.

Die übliche Dosierung von Dexamethason beträgt 40 mg einmal pro Einnahmetag.

Am Ende der Dexamethason-Behandlung sollte die Dosis stufenweise bis zum vollständigen Absetzen reduziert werden.

#### *Versäumte Dosis*

Die Tablette muss sofort eingenommen werden, wenn die Dosis um weniger als 12 Stunden versäumt wurde. Die nächste Tablette muss zur üblichen Zeit eingenommen werden, wenn die Dosis um mehr als 12 Stunden versäumt wurde.

Im Falle einer verpassten Dosis darf keine doppelte Dosis eingenommen werden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

### *Ältere Patienten*

Bei älteren und/oder schwachen Patienten, bei denen die Dosis reduziert werden muss, kann gemäß dem geeigneten Behandlungsschema entschieden werden, ein anderes Arzneimittel zu verordnen, das eine niedrigere Dosis von Dexamethason enthält.

### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit Leberfunktionsstörung benötigen eine angemessene Überwachung und die Dosierung sollte mit Vorsicht erfolgen, da keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine geeignete Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt für das Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms keinen relevanten Nutzen von Neofordex bei Kindern und Jugendlichen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zur Minimierung von Schlafstörungen sollte die Tablette vorzugsweise morgens eingenommen werden.

Die Tabletten sollten bis zur Einnahme in der Blisterpackung in der Verpackung verbleiben. Einzelne Tabletten in intakter Verpackung können mithilfe der Perforation vom Rest der Blisterpackung abgetrennt werden, z. B. zur Anwendung in mehrkammerigen Tablettenboxen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Aktive Viruserkrankung (insbesondere virale Hepatitis, Herpes, Windpocken, Gürtelrose).

Unkontrollierte Psychosen.

Wenn Dexamethason in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, beachten Sie die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in Hinblick auf weitere Gegenanzeigen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dexamethason ist ein hochdosiertes Glukokortikoid. Dies sollte bei der Überwachung des Patienten berücksichtigt werden. Der Nutzen der Dexamethason-Behandlung sollte sorgfältig und kontinuierlich gegen tatsächliche und potenzielle Risiken abgewogen werden.

#### Infektionsgefahr

Die Behandlung mit hochdosiertem Dexamethason erhöht das Risiko für die Entwicklung schwerer Infektionen, insbesondere durch Bakterien, Hefen und/oder Parasiten. Solche Infektionen können auch durch Mikroorganismen verursacht werden, die unter normalen Umständen nur selten zu Krankheiten führen (opportunistische Infektionen). Die Zeichen einer sich entwickelnden Infektion können durch eine Dexamethason-Therapie verschleiert werden.

Vor Beginn der Behandlung sollten jegliche Infektionsquellen, insbesondere Tuberkulose, beseitigt werden. Während der Behandlung sollten die Patienten engmaschig in Hinblick auf das Auftreten von Infektionen überwacht werden. Insbesondere tritt häufig eine Pneumonie auf. Patienten sollten über Anzeichen und Symptome einer Pneumonie aufgeklärt und darauf hingewiesen werden, bei deren Auftreten einen Arzt

aufzusuchen. Bei Auftreten einer akuten Infektion muss zusätzlich zur Behandlung mit Dexamethason eine geeignete infektionsbekämpfende Behandlung erfolgen.

In Fällen von Tuberkulose mit bedeutenden radiologischen Zeichen für Folgekrankheiten oder bei Unsicherheit, ob eine vollständige 6-monatige Behandlung mit Rifampicin eingehalten wurde, ist eine prophylaktische Tuberkulosebehandlung erforderlich.

Es besteht das Risiko einer schweren Strongyloidiasis. Bei Patienten aus endemischen Gebieten (tropischen und subtropischen Regionen, Südeuropa) sollte vor Beginn der Dexamethason-Behandlung eine Stuhluntersuchung und, falls erforderlich, eine Eradikation der Parasiten vorgenommen werden.

Bestimmte virale Erkrankungen (Windpocken, Masern) können sich bei Patienten, die eine Glukokortikoid-Behandlung erhalten oder eine Glukokortikoid-Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate erhalten haben, verschlimmern. Die Patienten müssen Kontakt mit Patienten mit Windpocken oder Masern vermeiden. Immungeschwächte Patienten, die nicht zuvor schon einmal Windpocken oder Masern hatten, sind besonders gefährdet. Wenn solche Patienten in Kontakt mit Menschen mit Windpocken oder Masern kommen, muss gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung mit normalem Immunglobulin für die intravenöse Anwendung oder eine passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) eingeleitet werden. Patienten, die einer solchen Exposition unterlagen, sollte geraten werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

### Impfungen

Dexamethason sollte nicht zusammen mit Lebendimpfstoffen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen sind in der Regel möglich. Jedoch kann die Immunantwort und damit die Wirkung der Impfung durch hohe Glukokortikoid-Dosen vermindert werden.

### Interferenz mit Labortests

Dexamethason kann Hautreaktionen auf allergische Testungen unterdrücken. Es kann auch den Nachweis bakterieller Infektionen mit Nitroblau-Tetrazoliumchlorid (NBT) beeinträchtigen und falsch-negative Ergebnisse liefern.

### Psychiatrische Erkrankungen

Patienten und/oder Betreuer sollten darauf hingewiesen werden, dass unter systemischen Steroiden potenziell schwere psychiatrische Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome treten typischerweise innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Die Risiken können bei hohen Dosen höher sein (siehe auch Abschnitt 4.5 bezüglich pharmakokinetischer Wechselwirkungen, die das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen können), obwohl die Dosierung keine Vorhersage über Beginn, Art, Schwere oder Dauer der Reaktionen erlaubt. Die meisten Reaktionen klingen entweder nach einer Dosisreduktion oder einem Absetzen ab, obwohl eine spezifische Behandlung notwendig sein kann. Patienten/Betreuer sollten angehalten werden, medizinischen Rat aufzusuchen, wenn bedenkliche psychische Symptome auftreten, vor allem wenn depressive Stimmung oder Selbstmordgedanken vermutet werden. Patienten/Betreuer sollten auch auf mögliche psychiatrische Störungen achten, die entweder während oder unmittelbar nach einer schrittweisen Dosisreduktion/einem Absetzen systemischer Steroide auftreten können, obwohl solche Reaktionen selten berichtet wurden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden bei Patienten mit bestehenden schweren affektiven Störungen oder schweren affektiven Störungen in der Anamnese oder in der Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) in Erwägung gezogen wird. Hierzu würden auch depressive oder manisch-depressive Erkrankungen und frühere Steroid-Psychosen zählen.

Schlaflosigkeit kann durch die Anwendung von Neofordex am Morgen minimiert werden.

### Tumorlyse-Syndrom

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach der Anwendung von Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln das Tumorlyse-Syndrom (TLS) beobachtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie etwa Patienten mit einer hohen Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die Behandlung aktiver Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre sollte vor der Einleitung von Kortikosteroiden begonnen werden. Eine entsprechende Prophylaxe sollte bei Patienten mit Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren, -blutungen oder -perforationen in der Anamnese oder Risikofaktoren für Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre, -blutungen oder -perforationen in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollten klinisch überwacht werden, auch mithilfe von Endoskopie.

### Augenerkrankungen

Eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden kann eine Chorioretinopathie auslösen, die das Sehvermögen beeinträchtigen und sogar zu Sehverlust führen kann.

Eine verlängerte Anwendung von Kortikosteroiden kann subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit möglicher Schädigung der Sehnerven zur Folge haben und die Entwicklung sekundärer Augeninfektionen durch Pilze oder Viren fördern. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Glaukom (oder Glaukom in der Familienanamnese) sowie bei der Behandlung von Patienten mit okulärem Herpes simplex aufgrund einer möglichen Perforation der Hornhaut geboten.

### Tendinitis

Kortikosteroide können die Entwicklung einer Tendinitis und in Ausnahmefällen eine Ruptur der betroffenen Sehne begünstigen. Dieses Risiko ist durch eine gleichzeitige Anwendung von Fluorchinolonen und bei Dialyse-Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus oder nach einer Nierentransplantation erhöht.

### Phäochromozytom-Krise

Nach der Anwendung von Kortikosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

### Ältere Patienten

Die bekannten Nebenwirkungen systemischer Kortikosteroide können im Alter mit schwerwiegenderen Konsequenzen assoziiert sein, insbesondere Osteoporose, Hypertonie, Hypokaliämie, Diabetes, Infektionsanfälligkeit und Verdünnung der Haut. Eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, um lebensbedrohliche Reaktionen zu vermeiden.

### Überwachung

Die Anwendung von Kortikosteroiden erfordert eine angemessene Überwachung bei Patienten mit ulzerativer Kolitis (aufgrund des Perforationsrisikos), kürzlichen Darmanastomosen, Divertikulitis, kürzlichem Myokardinfarkt (Risiko einer linksventrikulären freien Wandruptur), Diabetes mellitus (oder in der Familienanamnese), Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Osteoporose und Myasthenia gravis.

### Langzeitbehandlung

Während der Behandlung sollte aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Kortikosteroiden und deren Stimulation des Proteinkatabolismus mit einer negativen Stickstoffbilanz eine einfachzuckerarme und proteinreiche Diät eingehalten werden.

Wasser- und Natriumretentionen treten häufig auf und können zu Hypertonie führen. Die Natriumzufuhr sollte reduziert und der Blutdruck überwacht werden. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Hypertonie oder kongestiver Herzinsuffizienz geboten.

Die Kaliumspiegel sollten während der Behandlung überwacht werden. Kalium-Ergänzungsmittel sollten insbesondere bei Risiko für Herzrhythmusstörungen oder gleichzeitiger Verabreichung von hypokaliämischen Arzneimitteln gegeben werden.

Die Glukokortikoid-Therapie kann die Wirkung von Antidiabetika und Antihypertonika reduzieren. Die Dosis von Insulin, oralen Antidiabetika und Antihypertonika muss gegebenenfalls erhöht werden.

Abhängig von der Dauer der Behandlung kann der Kalziumstoffwechsel beeinträchtigt werden. Die Kalzium- und Vitamin-D-Spiegel sollten überwacht werden. Bei Patienten, denen nicht bereits Bisphosphonate zur Behandlung einer durch das multiple Myelom bedingten Knochenerkrankung verschrieben wurden, sollten Bisphosphonate in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn Risikofaktoren für eine Osteoporose vorliegen.

#### Anwendung in Kombination mit (einer) anderen Behandlung(en) des multiplen Myeloms

**Wenn Neofordex in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, müssen die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels dieser anderen Arzneimittel vor Beginn der Behandlung mit Neofordex beachtet werden.**

**Wenn Neofordex in Kombination mit bekannten Teratogenen (z. B. Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, Plerixafor) angewendet wird, ist besonders auf Schwangerschaftstests und die Anforderungen an Verhütungsmaßnahmen zu achten (siehe Abschnitt 4.6).**

#### *Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse*

Bei Patienten mit multiplen Myelom ist die Kombination von Dexamethason mit Thalidomid und seinen Analoga mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (überwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) sowie arteriellen Thromboembolien (vor allem Herzinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) verbunden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Daher sollten Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien (einschließlich vorheriger Thrombose) engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um zu versuchen, alle beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren. Auch die gleichzeitige Gabe von Erythropoetin-haltigen Arzneimitteln kann das Thromboserisiko bei diesen Patienten erhöhen. Daher sollten Erythropoetin oder andere Arzneimittel, die das Thromboserisiko erhöhen können, wie z. B. eine Hormonersatztherapie, bei Patienten mit multiplen Myelom, die Dexamethason zusammen mit Thalidomid und seinen Analoga erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Bei einer Hämoglobinkonzentration von über 12 g/dl sollten Erythropoetin-haltige Arzneimittel abgesetzt werden.

Patienten und Ärzten wird deshalb angeraten, auf die Anzeichen und Symptome von Thromboembolien zu achten. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sie bei sich Symptome wie Atemnot, Schmerzen in der Brust oder Anschwellen der Arme oder Beine feststellen. Eine prophylaktische antithrombotische Behandlung sollte empfohlen werden, insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen thrombotischen Risikofaktoren. Die Entscheidung, antithrombotische prophylaktische Maßnahmen zu ergreifen, sollte nach sorgfältiger Beurteilung der zugrunde liegenden Risikofaktoren der einzelnen Patienten getroffen werden.

Wenn bei dem Patienten thromboembolische Ereignisse auftreten, muss die Behandlung abgebrochen und eine Standard-Antikoagulation eingeleitet werden. Sobald der Patient mithilfe der Antikoagulationstherapie stabilisiert wurde und jegliche Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt wurden, kann die Behandlung mit Dexamethason und Thalidomid oder seinen Analoga nach einer Nutzen-Risiko-Beurteilung in der ursprünglichen Dosis erneut begonnen werden. Der Patient sollte die

Antikoagulationstherapie im Verlauf der Behandlung mit Dexamethason und Thalidomid oder seinen Analoga fortsetzen.

#### *Neutropenie und Thrombozytopenie*

Die Kombination aus Dexamethason und Lenalidomid ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie 4. Grades verbunden (5,1 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Episoden febriler Neutropenie 4. Grades wurden selten beobachtet (0,6 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Eine Neutropenie vom Grad 3 bzw. 4 war die häufigste hämatologische Nebenwirkung bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom, die mit einer Kombination aus Dexamethason und Pomalidomid behandelt wurden. Patienten sollten engmaschig auf hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere eine Neutropenie, überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, Fieberepisoden unverzüglich mitzuteilen. Eine Dosisreduktion von Lenalidomid bzw. Pomalidomid kann erforderlich sein. Im Falle von Neutropenie sollte der Arzt die Anwendung von Wachstumsfaktoren bei der Behandlung des Patienten in Erwägung ziehen.

Die Kombination aus Dexamethason und Lenalidomid ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einer erhöhten Inzidenz von Thrombozytopenie 3. und 4. Grades verbunden (9,9 % bzw. 1,4 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 2,3 % bzw. 0,0 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom, die mit einer Kombination aus Dexamethason und Pomalidomid behandelt wurden, wurde auch sehr häufig eine Thrombozytopenie vermerkt. Patienten und Ärzten wird deshalb geraten, auf Anzeichen und Symptome von Blutungen zu achten, einschließlich Petechien und Epistaxis, insbesondere bei einer gleichzeitig verabreichten Behandlung, die Blutungen induzieren kann. Eine Dosisreduktion von Lenalidomid bzw. Pomalidomid kann erforderlich sein.

Ein großes Blutbild, einschließlich der Zahl der weißen Blutkörperchen mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit, sollte zur Überwachung in Hinblick auf Zytopenien zu Beginn, jede Woche in den ersten 8 Wochen der Dexamethason/Lenalidomid-Behandlung und danach monatlich durchgeführt werden.

#### Lactose-Intoleranz

Neofordex enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

**Vor der Anwendung von Neofordex in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollte die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beachtet werden.**

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

*Die folgenden Kombinationen sollten aufgrund von Sicherheitsbedenken vermieden werden:*

- Mit Acetylsalicylsäure in Dosen von  $\geq 1$  g pro Dosis oder 3 g pro Tag, aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos. Bei Dosen von  $\geq 500$  mg pro Dosis oder  $< 3$  g pro Tag sind aufgrund des erhöhten Risikos für Blutungen, Ulzerationen und gastrointestinalen Perforationen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Allerdings ist eine Thromboseprophylaxe mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure möglich.
- Mit Lebendimpfstoffen, aufgrund des Risikos einer durch den Impfstoff bedingten Erkrankung mit Todesrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

*Die folgenden Kombinationen erfordern aufgrund von Sicherheitsbedenken Vorsichtsmaßnahmen:*

- Mit hypokaliämischen Arzneimitteln: hypokaliämische Diuretika, allein oder in Kombination, Laxanzien, Tetracosactid, intravenöses Amphotericin B, aufgrund des erhöhten Risikos einer

Hypokaliämie. Die Kaliumspiegel sollten überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden. Darüber hinaus birgt Amphotericin B bei gleichzeitiger Anwendung das Risiko einer Herzvergrößerung und Herzinsuffizienz.

- Mit Digitalis, da eine Hypokaliämie die toxische Wirkung von Digitalis verstärkt. Eine Hypokaliämie sollte korrigiert werden und die Patienten sollten bezüglich Elektrolyten und mithilfe von Elektrokardiographie klinisch überwacht werden.
- Mit Arzneimitteln, die das Risiko von Torsades de Pointes bergen, aufgrund des erhöhten Risikos für ventrikuläre Arrhythmie. Eine Hypokaliämie sollte korrigiert und die Patienten bezüglich Elektrolyten und mithilfe von Elektrokardiographie klinisch überwacht werden.
- Mit Erythropoetin-haltigen Arzneimitteln oder anderen Arzneimitteln, die das Thromboserisiko erhöhen können, wie z. B. eine Hormonersatztherapie, bei Patienten, die Thalidomid oder seine Analoga zusammen mit Neofordex erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAID), aufgrund des erhöhten Risikos für gastrointestinale Ulzerationen.
- Mit hypoglykämischen Arzneimitteln, da Dexamethason die Blutzuckerspiegel erhöhen und die Glukosetoleranz vermindern kann, mit der Möglichkeit einer Ketoazidose. Die Patienten sollten sich dieses Risikos bewusst sein und es sollte eine Selbstüberwachung von Blut und Urin gefördert werden, vor allem während der Einleitung der Behandlung. Die Dosierung der Antidiabetika muss während und nach der Behandlung mit Dexamethason eventuell angepasst werden.
- Mit antihypertensiven Arzneimitteln, aufgrund einer Verringerung ihrer Wirkung (Wasser- und Natriumretention). Die Dosis der blutdrucksenkenden Behandlung muss während der Behandlung mit Dexamethason eventuell angepasst werden.
- Mit Fluorchinolonen, aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für Tendonitis und in Ausnahmefällen für eine Ruptur der betroffenen Sehne, insbesondere nach Langzeitbehandlung.
- Mit Methotrexat, aufgrund eines erhöhten Risikos einer hämatologischen Toxizität.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dexamethason

Dexamethason wird durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und vom P-Glykoprotein (P-gp, auch als MDR1 bekannt) transportiert. Die gleichzeitige Gabe von Dexamethason zusammen mit Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 oder P-gp kann zu verminderten bzw. erhöhten Plasmakonzentrationen von Dexamethason führen.

*Die folgenden Kombinationen erfordern aufgrund von Veränderungen der Pharmakokinetik von Dexamethason Vorsichtsmaßnahmen:*

- Arzneimittel, die den Plasmaspiegel von Dexamethason senken können:
  - Aminogluthetimid, aufgrund einer Verringerung der Wirksamkeit von Dexamethason durch eine Erhöhung seiner Verstoffwechslung in der Leber.
  - Antikonvulsiva, die als Leberenzym-Induktoren wirken: Carbamazepin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon, aufgrund einer Senkung der Plasmaspiegel und somit der Wirksamkeit von Dexamethason.
  - Rifampicin, aufgrund der Senkung der Plasmaspiegel und der Wirksamkeit von Dexamethason durch die Erhöhung seines hepatischen Metabolismus.
  - Topische Magen-Darm-Arzneimittel, Antazida und Aktivkohle sowie Colestyramin, aufgrund einer verminderten intestinalen Resorption von Dexamethason. Die Gabe dieser Arzneimittel und die Einnahme von Neofordex sollten mindestens zwei Stunden auseinander liegen.
  - Ephedrin, aufgrund einer Senkung der Plasmaspiegel von Dexamethason durch eine erhöhte metabolische Clearance.
- Arzneimittel, die den Plasmaspiegel von Dexamethason erhöhen können:
  - Aprepitant und Fosaprepitant, aufgrund einer Erhöhung der Dexamethason-Plasmaspiegel durch Abnahme ihres hepatischen Metabolismus.
  - Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Nelfinavir, Ritonavir: Erhöhte Dexamethason-Plasmaspiegel aufgrund des verminderten hepatischen Metabolismus durch diese Enzyminhibitoren.



### Wirkungen von Dexamethason auf andere Arzneimittel

Dexamethason ist ein mäßiger Induktor von CYP3A4 und P-gp. Die gleichzeitige Gabe von Dexamethason mit Substanzen, die über CYP3A4 metabolisiert oder von P-gp transportiert werden, könnte zu einer erhöhten Clearance und verminderten Plasmakonzentrationen dieser Stoffe führen:

- Orale Kontrazeptiva, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva während der Behandlung reduziert ist. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt. Es müssen wirksame Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung getroffen werden (siehe Abschnitt 4.6). Die Wirksamkeit von Hormonersatztherapien kann ebenfalls reduziert sein.
- Orale Antikoagulanzen, aufgrund einer möglichen Wirkung der Kortikosteroide auf den Metabolismus des oralen Antikoagulans und auf Gerinnungsfaktoren sowie auf das Blutungsrisiko (Schleimhaut des Verdauungstraktes, Gefäßbrüchigkeit) der Dexamethason-Therapie selbst bei hoher Dosierung oder Behandlungszeiträumen von mehr als 10 Tagen. Wenn die Kombination erforderlich ist, sollte die Überwachung verstärkt und die Gerinnungsparameter nach einer Woche und danach alle zwei Behandlungswochen sowie nach dem Ende der Behandlung kontrolliert werden.
- Docetaxel und Cyclophosphamid, aufgrund der Senkung ihrer Plasmaspiegel durch die Induktion von CYP3A und P-gp.
- Lapatinib, aufgrund der erhöhten Hepatotoxizität, die wahrscheinlich auf die Induktion des CYP3A4-Metabolismus durch Lapatinib zurückzuführen ist.
- Cyclosporin, aufgrund einer Senkung der Bioverfügbarkeit und der Plasmaspiegel von Cyclosporin. Cyclosporin kann auch die intrazelluläre Aufnahme von Dexamethason steigern. Darüber hinaus wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason und Cyclosporin über Konvulsionen berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason und Cyclosporin sollte vermieden werden.
- Midazolam, aufgrund einer Senkung der Midazolam-Plasmaspiegel durch die CYP3A4-Induktion. Die Wirksamkeit von Midazolam kann verringert sein.
- Ivermectin, aufgrund einer Senkung der Ivermectin-Plasmaspiegel. Eine Eradikation von Parasiten muss vor Anwendung von Dexamethason erfolgreich abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 4.4).
- Rifabutin, aufgrund der reduzierten Rifabutin-Plasmaspiegel durch Induktion von intestinalem und hepatischem CYP3A4.
- Indinavir, aufgrund einer starken Senkung der Indinavir-Plasmaspiegel durch Induktion des intestinalen CYP3A4.
- Erythromycin, aufgrund des erhöhten Metabolismus von Erythromycin bei Nicht-Trägern des *CYP3A5\*1*-Allels nach Dexamethason-Behandlung.
- Isoniazid, da Glukokortikoide die Isoniazid-Plasmaspiegel senken, wahrscheinlich aufgrund einer Stimulation des hepatischen Metabolismus von Isoniazid und einer Senkung des Glukokortikoid-Metabolismus.
- Praziquantel, aufgrund der Senkung der Praziquantel-Plasmaspiegel infolge einer Erhöhung seines hepatischen Metabolismus durch Dexamethason; es besteht das Risiko eines Behandlungsversagens. Die Behandlung mit den beiden Arzneimitteln sollte mindestens eine Woche auseinander liegen.

Wiederholte, tägliche Gaben von Dexamethason führen aufgrund der Induktion von CYP3A4 und P-gp auch zu reduzierten Dexamethason-Plasmaspiegeln. Eine Dosisanpassung ist bei der Behandlung von multiplem Myelom nicht erforderlich.

Dexamethason weist keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Vincristin oder Doxorubicin auf.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen sollten während der Behandlung mit Neofordex eine Schwangerschaft vermeiden. Dexamethason kann kongenitale Missbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Dexamethason kann zusammen mit

bekanntem Teratogenen (z. B. Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, Plerixafor) oder mit zytotoxischen Substanzen, die in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, angewendet werden. Patienten, die Neofordex in Kombination mit Thalidomid-, Lenalidomid- oder Pomalidomid-haltigen Arzneimitteln erhalten, sollten die Schwangerschaftsverhütungsprogramme dieser Arzneimittel befolgen. Vor dem Beginn einer Kombinationsbehandlung sollten alle relevanten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in Hinblick auf weitere Informationen beachtet werden.

#### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und ihre männlichen Partner müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen ergreifen. Insbesondere müssen die Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms für die Kombinationsbehandlung mit Thalidomid oder seinen Analoga eingehalten werden. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann während der Dexamethason-Behandlung reduziert sein (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

Erfahrungen am Menschen zeigen, dass eine Anwendung von Dexamethason während der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen, insbesondere zu intrauterinen Wachstumsverzögerungen und selten zu Nebenniereninsuffizienz beim Neugeborenen, führt.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Neofordex darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Dexamethason ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.

#### Stillzeit

Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden und es wurden Wirkungen auf gestillte Neugeborene/Kleinkinder von behandelten Frauen nachgewiesen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Neofordex verzichtet werden soll/die Behandlung mit Neofordex zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Verringerung der weiblichen Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur männlichen Fertilität vor.

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

Neofordex hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dexamethason kann zu Verwirrheitszuständen, Halluzinationen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Müdigkeit, Synkopen und verschwommenem Sehen führen (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten angewiesen werden, weder Fahrzeuge zu führen, noch Maschinen zu bedienen oder gefährliche Tätigkeiten auszuführen, solange sie mit Dexamethason behandelt werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen unter Neofordex entsprechen dem vorhersagbaren Sicherheitsprofil von Glukokortikoiden. Hyperglykämie, Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Asthenie, Müdigkeit, Ödeme und Gewichtszunahme treten sehr häufig auf. Weniger häufige, jedoch schwere Nebenwirkungen sind: Pneumonie und andere Infektionen sowie psychiatrische Störungen (siehe Abschnitt 4.4). In Kombination mit Thalidomid oder seinen Analoga waren die schwersten Nebenwirkungen

venöse thromboembolische Ereignisse, vor allem tiefe Venenthrombose und Lungenembolie, sowie Myelosuppression, insbesondere Neutropenie und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenz der vorhersagbaren Nebenwirkungen, einschließlich Nebennierenatrophie, korreliert mit der Dosis, dem Zeitpunkt der Anwendung und der Dauer der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit Dexamethason behandelten Patienten beobachtet wurden, sind nachfolgend nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten werden 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 ( $< 1/10\ 000$ , einschließlich Einzelfälle), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Pneumonie, Herpes zoster, Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege, orale Candidose, orale Pilzinfektion, Harnwegsinfektion, Herpes simplex, Candidainfektion; <i>Nicht bekannt:</i> Infektionen, Sepsis.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Häufig:</i> Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Leukozytose; <i>Gelegentlich:</i> Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Koagulopathie.
Endokrine Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Cushing-Syndrom; <i>Gelegentlich:</i> Hypothyreoidismus; <i>Nicht bekannt:</i> Nebennierenatrophie, Steroidentzugssyndrom, Nebenniereninsuffizienz, Hirsutismus, menstruelle Unregelmäßigkeit.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig:</i> Hyperglykämie; <i>Häufig:</i> Hypokaliämie, Diabetes mellitus, Anorexie, Appetitsteigerung oder verminderter Appetit, Hypoalbuminämie, Flüssigkeitsretention, Hyperurikämie; <i>Gelegentlich:</i> Dehydration, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie; <i>Nicht bekannt:</i> Eingeschränkte Glukosetoleranz, Natriumretention, metabolische Alkalose.
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Schlaflosigkeit; <i>Häufig:</i> Depression, Angst, Aggression, Verwirrtheitszustand, Reizbarkeit, Nervosität, Stimmungsänderung, Agitiertheit, euphorische Stimmung; <i>Gelegentlich:</i> Stimmungsschwankungen, Halluzinationen; <i>Nicht bekannt:</i> Manie, Psychose, Verhaltensstörungen.
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, psychomotorische Hyperaktivität, Störung der Aufmerksamkeit, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tremor, Parästhesien, Kopfschmerzen, Ageusie, Geschmacksstörungen, Somnolenz, Lethargie, eingeschränktes Gleichgewicht, Dysphonie; <i>Gelegentlich:</i> Zerebrovaskuläre Störung (Schlaganfall), transitorische ischämische Attacke, Amnesie, Koordinationsstörung, Ataxie, Synkope; <i>Nicht bekannt:</i> Konvulsionen.
Augenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Verschwommenes Sehen, Katarakt; <i>Gelegentlich:</i> Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion; <i>Nicht bekannt:</i> Chorioretinopathie, Glaukom.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Häufig:</i> Vertigo.

Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> Vorhofflimmern, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie, Palpitationen; <i>Gelegentlich:</i> Myokardischämie, Bradykardie; <i>Nicht bekannt:</i> Kongestive Herzinsuffizienz.
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i> Venöse thromboembolische Reaktionen, vor allem tiefe Venenthrombose und Lungenembolie, Hypertonie, Hypotonie, Hitzegefühl, erhöhter Blutdruck, erniedrigter diastolischer Blutdruck; <i>Nicht bekannt:</i> Purpura, blaue Flecken.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Pharyngolaryngalschmerzen, Heiserkeit, Schluckauf.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Obstipation; <i>Häufig:</i> Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Stomatitis, Gastritis, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, aufgetriebener Bauch, Flatulenz; <i>Nicht bekannt:</i> Pankreatitis, gastrointestinale Perforation, gastrointestinale Blutungen, Gastrointestinalulcus.
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Anomale Leberfunktionstests, Alaninaminotransferase erhöht.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Ausschlag, Erythem, Hyperhidrose, Pruritus, trockene Haut, Alopezie; <i>Gelegentlich:</i> Urtikaria; <i>Nicht bekannt:</i> Hautatrophie, Akne.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Muskelschwäche, Muskelkrämpfe; <i>Häufig:</i> Myopathie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität; <i>Nicht bekannt:</i> Pathologische Fraktur, Osteonekrose, Osteoporose, Sehnenriss.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Häufig:</i> Pollakisurie; <i>Gelegentlich:</i> Nierenversagen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	<i>Sehr häufig:</i> Müdigkeit, Asthenie, Ödeme (einschließlich peripherer Ödeme und Ödeme des Gesichts); <i>Häufig:</i> Schmerz, Schleimhautentzündung, Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein; <i>Nicht bekannt:</i> Verzögerte Heilung.
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> Erniedrigtes Gewicht, erhöhtes Gewicht.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Vor der Anwendung von Neofordex in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollte die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beachtet werden.**

Die Rate der Inzidenz bestimmter Nebenwirkungen variiert je nach angewendeter Kombination.

Die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason ist bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom mit einer erhöhten Inzidenz einer Neutropenie 4. Grades verbunden (bei 5,1 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten). Episoden febriler Neutropenie 4. Grades wurden selten beobachtet (bei 0,6 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten). Von einer ähnlichen Inzidenz für eine hochgradige Neutropenie wurde bei neu diagnostizierten Patienten, die mit der Kombination Lenalidomid/Dexamethason behandelt wurden, berichtet.

Bei 45,3 % der Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die eine geringe Dosis Dexamethason plus Pomalidomid (Pom + LD-Dex) erhalten hatten, und bei 19,5 % der Patienten, die eine hohe Dosis Dexamethason (DH-Dex) erhalten hatten, trat eine Neutropenie auf. Diese Neutropenie war bei

41,7 % der Patienten, die Pom + LD-Dex erhalten hatten, und bei 14,8 % der Patienten, die HD-Dex erhalten hatten, vom Schweregrad 3 oder 4. Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten war die Neutropenie selten schwerwiegend (2,0 % der Patienten), führte zu keinem Therapieabbruch und war bei 21,0 % der Patienten mit einer Therapieunterbrechung und bei 7,7 % der Patienten mit einer Dosisreduzierung verbunden. Unter einer febrilen Neutropenie (FN) litten 6,7 % der Patienten, die Pom + LD-Dex erhalten hatten, und keiner der Patienten, die HD-Dex erhalten hatten. Bei allen wurde der Schweregrad 3 oder 4 gemeldet. Bei 4,0 % der Patienten wurde die FN als schwerwiegend dokumentiert. Die FN war bei 3,7 % der Patienten mit einer Dosisunterbrechung und bei 1,3 % der Patienten mit einer Dosisreduzierung verbunden; ein Therapieabbruch erfolgte in keinem Fall.

Die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason ist bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom mit einer erhöhten Inzidenz einer Thrombozytopenie vom 3. und 4. Grad verbunden (9,9 % bzw. 1,4 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 2,3 % bzw. 0,0 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten). Von einer ähnlichen Inzidenz für eine hochgradige Thrombozytopenie wurde bei neu diagnostizierten Patienten, die mit der Kombination Lenalidomid/Dexamethason behandelt wurden, berichtet. Bei 27,0 % der Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die Pom + LD-Dex erhalten hatten, und bei 26,8 % der Patienten, die DH-Dex erhalten hatten, trat eine Thrombozytopenie auf. Diese Thrombozytopenie war bei 20,7 % der Patienten, die Pom + LD-Dex erhalten hatten, und 24,2 % der Patienten, die HD-Dex erhalten hatten, vom Schweregrad 3 oder 4. Bei den mit Pom + LD-Dex behandelten Patienten war die Thrombozytopenie in 1,7 % der Fälle schwerwiegend, führte bei 6,3 % der Patienten zu einer Dosisreduzierung, bei 8 % der Patienten zu einer Therapieunterbrechung und bei 0,7 % der Patienten zu einem Therapieabbruch.

Die Kombination von Lenalidomid, Thalidomid oder Pomalidomid mit Dexamethason ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einem erhöhten Risiko für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien verbunden (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Gabe von Erythropoetin-haltigen Arzneimitteln oder eine tiefe Venenthrombose in der Anamnese können das Thromboserisiko bei diesen Patienten auch erhöhen.

Periphere neuropathische Reaktionen niedrigen Schweregrades, vor allem Parästhesien 1. Grades, können unter Dexamethason allein bei bis zu 34 % der neu diagnostizierten Patienten mit multiplem Myelom beobachtet werden. Sowohl die Inzidenz als auch die Schwere der peripheren Neuropathie erhöhen sich jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Bortezomib oder Thalidomid. In einer Studie erlitten 10,7 % der Patienten, die mit Thalidomid und Dexamethason behandelt wurden, neuropathische Reaktionen 3./4. Grades im Vergleich zu 0,9 % der Patienten, die mit Dexamethason allein behandelt wurden.

#### 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Eine akute Toxizität von Dexamethason ist schwach und toxische Wirkungen wurden nach einer akuten Überdosierung selten beobachtet. Es existiert kein Gegenmittel und die Behandlung ist symptomatisch.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB02

#### Wirkmechanismus

Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid. Es kombiniert eine hohe entzündungshemmende Wirkung mit einer niedrigen mineralokortikoiden Aktivität. Bei hohen Dosen (z. B. 40 mg) reduziert es die Immunantwort.

Es wurde gezeigt, dass Dexamethason durch eine Herabregulierung der Aktivität des Nukleären Faktors kappa B (NFκB) und eine Aktivierung der Caspase-9 durch Freisetzung eines zweiten, aus Mitochondrien stammenden Aktivators der Caspase (Smac, ein Apoptose-fördernder Faktor) den programmierten Zelltod (Apoptose) multipler Myelomzellen induziert. Um Höchstkonzentrationen apoptotischer Marker zusammen mit erhöhter Caspase 3-Aktivierung und DNA-Fragmentierung zu erreichen, war eine verlängerte Exposition erforderlich. Dexamethason führte auch zu einer Herabregulierung von antiapoptotischen Genen und erhöhte die Spiegel des Proteins IκB-α.

Die apoptotische Aktivität von Dexamethason wird durch die Kombination mit Thalidomid oder dessen Analoga und mit Proteasominhibitoren (z. B. Bortezomib) verstärkt.

Das multiple Myelom ist eine fortschreitende, seltene hämatologische Erkrankung. Sie ist durch eine übermäßige Anzahl an abnormalen Plasmazellen im Knochenmark und die Überproduktion von intaktem monoklonalem Immunglobulin (IgG, IgA, IgD oder IgE) oder nur Bence-Jones-Protein (freie monoklonale Immunglobulin-Leichtketten vom κ- oder λ-Typ) gekennzeichnet.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Neofordex bei der Behandlung des multiplen Myeloms durchgeführt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason als Kombinationsbehandlung bei multiplem Myelom wurden in zahlreichen klinischen Studien bei neu diagnostizierten Patienten und bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung bestätigt. Die untersuchten Patientenpopulationen umfassten ein breites Spektrum an Altersgruppen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht kamen oder nicht. Hochdosiertes (40 mg oder 20 mg) orales Dexamethason wurde in Hinblick auf die Behandlung des multiplen Myeloms in Kombination mit einer Chemotherapie mit VAD (Vincristin, Adriamycin/Doxorubicin und Dexamethason) oder zusammen mit neuen Wirkstoffen, einschließlich Thalidomid und seiner Analoga sowie Proteasominhibitoren, untersucht. In kontrollierten Studien zeigte die Kombinationsbehandlung mit Dexamethason durchgängig bessere Ergebnisse in Bezug auf das Überleben und das Ansprechen als die Dexamethason-Monotherapie.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Neofordex eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Gabe von Neofordex werden die maximalen Plasmaspiegel von Dexamethason nach einem Median von drei Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Dexamethason beträgt etwa 80 %. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen verabreichten und bioverfügbaren Dosen.

Dexamethason wird mittels P-Glykoprotein (auch als MDR1 bekannt) transportiert. Andere MDR-Transporter spielen eventuell ebenfalls eine Rolle beim Dexamethason-Transport.

### Verteilung

Dexamethason wird abhängig von der verabreichten Dosis zu bis zu etwa 80 % an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Bei sehr hohen Dosen zirkuliert das meiste Dexamethason ungebunden

im Blut. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1 l/kg. Dexamethason passiert die Blut-Hirn-sowie die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

### Biotransformation

Ein kleiner Teil des verabreichten Dexamethasons wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Beim Menschen liegt der größte Teil hydriert oder hydroxyliert vor, wobei die Hauptmetaboliten 6-Hydroxydexamethason und 20-Dihydrodexamethason sind. Insgesamt 30 bis 40 % sind an Glucuronsäure konjugiert oder werden in der menschlichen Leber sulfatiert und in dieser Form in den Urin ausgeschieden. Dexamethason wird über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Andere Cytochrom P450-Isoenzyme spielen eventuell ebenfalls eine Rolle bei der Biotransformation von Dexamethason.

### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Dexamethason beträgt etwa 250 Minuten.

### Spezifische Patientengruppen

Es liegen keine Daten über die Biotransformation von Dexamethason bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor.

Rauchen hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dexamethason. Es wurden keine Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Dexamethason zwischen Probanden europäischer und asiatischer (Indonesier und Japaner) Herkunft gefunden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Glukokortikoide haben nur eine schwache akute Toxizität. Es liegen keine Daten zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität vor. Befunde zur Genotoxizität haben sich als Artefakte erwiesen. In reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen, Ratten, Hamstern, Kaninchen und Hunden führte Dexamethason zu embryo-fetalen Missbildungen, wie einem Anstieg bei Gaumenspalten und Skelettdefekten, Gewichtsabnahmen bei Thymus, Milz und Nebennieren, Lungen-, Leber- und Nierenanomalien sowie Wachstumshemmungen. Die Beurteilung der postnatalen Entwicklung pränatal behandelter Tiere ergab eine verringerte Glukosetoleranz und Insulinempfindlichkeit, Verhaltensänderungen und Abnahmen bei Gehirn- und Körpergewicht. Bei Männern kann die Fertilität durch Apoptose der Keimzellen und spermatogene Defekte reduziert sein. Daten zur weiblichen Fertilität sind widersprüchlich.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Tabletten sollten bis zur Einnahme in der Blisterpackung (in der Verpackung) verbleiben. Einzelne Tabletten in intakter Verpackung können mithilfe der Perforation vom Rest der Blisterpackung abgetrennt werden, z. B. zur Anwendung in mehrkammerigen Tablettenboxen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte OPA/Aluminium /PVC-Aluminium-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 Tablette.

Packungsgröße: 10 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, nicht verwendete Tabletten nicht über den Haushaltsabfall oder das Abwasser zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1053/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 16. März 2016  
Datum der letzten Verlängerung: 9. Dezember 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankreich

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Neofordex 40 mg Tabletten  
Dexamethason

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Dexamethasonacetat, entsprechend 40 mg Dexamethason.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 x 1 Tablette

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

#### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1053/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Neofordex

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

### **BLISTERPACKUNG**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Neofordex 40 mg Tabletten  
Dexamethason

#### **2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

THERAVIA

#### **3. VERFALLDATUM**

EXP

#### **4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

#### **5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Neofordex 40 mg Tabletten Dexamethason

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Neofordex und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Neofordex beachten?
3. Wie ist Neofordex einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Neofordex aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Neofordex und wofür wird es angewendet?

Neofordex ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dexamethason enthält. Dexamethason ist ein Hormon aus der Gruppe der Glukokortikoide, die manchmal auch als Kortikoide oder Kortikosteroide bezeichnet werden und u. a. auf weiße Blutkörperchen (Leukozyten) einwirken, die zum Immunsystem (der körpereigenen Abwehr) gehören. Dexamethason ist den Glukokortikoiden, die im Körper natürlich gebildet werden, ähnlich.

Neofordex wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angewendet, einem Blutkrebs, der die Antikörper produzierenden weißen Blutkörperchen angreift. Neofordex wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen multiples Myelom eingenommen. Gemeinsam töten sie kanzeröse weiße Blutkörperchen ab.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Neofordex beachten?

##### Neofordex darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dexamethason oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine Virusinfektion haben, vor allem virale Hepatitis, Herpes, Windpocken oder Gürtelrose
- wenn Sie an einer unbehandelten psychiatrischen Erkrankung leiden

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Neofordex einnehmen, insbesondere wenn es zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird.

##### Infektionsrisiko

Die Behandlung mit Neofordex (einem hochdosierten Kortikosteroid) kann die Fähigkeit Ihres Körpers, Infektionen zu bekämpfen, reduzieren (insbesondere durch Bakterien, Hefen und/oder Parasiten). Dies kann manchmal zu Infektionen führen, die durch Keime verursacht werden, die unter normalen Umständen nur selten Infektionen (sogenannte opportunistische Infektionen) auslösen. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel irgendeine Infektion bekommen. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie Anzeichen einer Lungenentzündung bei sich feststellen: Husten, Fieber, Kurzatmigkeit und Brustschmerzen. Sie können sich auch verwirrt fühlen, besonders wenn Sie älter sind. Sie

sollten Ihren Arzt auch informieren, wenn Sie Tuberkulose hatten oder sich in Regionen aufgehalten haben, in denen Rundwurminfektionen häufig sind.

**Hinweis:** Es ist wichtig, dass Sie während der Einnahme von Neofordex den Kontakt mit Personen, die an Windpocken, Masern oder Gürtelrose erkrankt sind, vermeiden. Falls Sie befürchten, in Kontakt mit irgendeiner dieser Krankheiten gekommen zu sein, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Hochdosierte Kortikosteroide, einschließlich Dexamethason, können psychische Probleme verursachen, die manchmal schwerwiegend sein können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Neofordex einnehmen, wenn Sie oder Mitglieder Ihrer unmittelbaren Familie unter schweren Depressionen oder manischen Attacken leiden oder gelitten haben. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie sich depressiv fühlen oder eventuell über Selbstmord nachdenken. Die Schlaflosigkeit kann durch die Verabreichung von Neofordex am Morgen minimiert werden.

#### Tumorlyse-Syndrom

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie Symptome des Tumorlyse-Syndroms feststellen, wie Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Verwirrtheit, Verlust oder Störungen des Sehvermögens und Atemnot.

#### Langzeitbehandlung

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel ist es wichtig, eine ausgewogene Diät einzuhalten (zucker- und natriumarm, proteinreich). Wasser- und Natriumretention ist häufig und kann zu Bluthochdruck führen.

Ihr Arzt wird Ihnen zu einer entsprechenden Diät raten und kann Kalium-, Kalzium- oder Vitamin-D-Ergänzungsmittel verschreiben.

Eine Glukokortikoidtherapie wie Dexamethason kann die Wirkung von Medikamenten zur Behandlung von Diabetes oder Bluthochdruck verringern. Möglicherweise muss die Dosis dieser Medikamente von Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin erhöht werden.

#### Hämatologie

Wenn Sie in der Vergangenheit Blutgerinnsel hatten, sollten Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Neofordex informieren. Die Kombination von Dexamethason mit Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid (Arzneimittel zur Behandlung des multiplen Myeloms) erhöht das Risiko von Blutgerinnseln in den Venen und Arterien. Sie müssen Ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn Sie Kurzatmigkeit, Schmerzen in der Brust oder Anschwellen von Armen oder Beinen bei sich feststellen.

Die Kombination von Dexamethason mit Lenalidomid oder Pomalidomid kann zu einer Abnahme der normalen weißen Blutkörperchen (Blutzellen, die bei der Bekämpfung von Infektionen helfen) und/oder der Blutplättchen (die dazu beitragen, Blutungen zu verhindern) führen. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung entsprechende Bluttests anordnen.

#### Phäochromozytom-Krise

Bei einer Behandlung mit diesem Arzneimittel kann es zu einer sogenannten Phäochromozytom-Krise kommen, die tödlich verlaufen kann. Das Phäochromozytom ist ein seltener Tumor der Nebenniere. Mögliche Symptome einer Krise sind Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Herzklopfen (Palpitationen) und Bluthochdruck (Hypertonie). Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines dieser Zeichen bemerken.

#### Augenerkrankungen

Eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kann eine zentrale seröse Chorioretinopathie verursachen, eine Augenerkrankung, die zu verschwommenem oder verzerrtem Sehen führen kann. Sie tritt in der Regel bei einem Auge auf. Falls Sie bei sich über mehrere Tage verschwommenes oder verzerrtes Sehen feststellen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

#### Tendinitis

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel kann Sehnenentzündungen verursachen. In sehr seltenen Fällen kann eine Sehne reißen. Dieses Risiko wird durch die Behandlung mit bestimmten Antibiotika und durch Nierenprobleme erhöht. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schmerzhafte, steife oder geschwollene Gelenke oder Sehnen bei sich feststellen.

Bitte informieren Sie alle Ärzte, Zahnärzte oder Personen, die Ihnen eine Behandlung verschreiben könnten, dass Sie zurzeit Dexamethason einnehmen bzw. kürzlich eingenommen haben (siehe Abschnitt „Andere Arzneimittel und Neofordex“).

Wenn Sie krank werden oder in einen Unfall verwickelt sind oder eine Operation (auch beim Zahnarzt) benötigen oder sich impfen lassen müssen (hohe Dosen von Glukokortikoid können die Wirkung von Lebendvirusimpfstoffen mindern), sollten Sie den behandelnden Arzt darüber informieren, dass Sie zurzeit hochdosierte Kortikosteroide einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben.

Wenn Sie Tests (insbesondere hinsichtlich Infektionen) durchführen lassen müssen, sollten Sie die Person, welche die Tests durchführt, informieren, da Dexamethason die Ergebnisse beeinflussen kann.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Neofordex einnehmen:

- wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankungen leiden,
- wenn Sie an einer Herzkrankheit leiden oder vor Kurzem einen Herzinfarkt erlitten haben,
- wenn Sie hohen Blutdruck oder hohe Cholesterinwerte haben oder rauchen,
- wenn Sie Diabetes haben oder in Ihrer Familienvorgeschichte Fälle von Diabetes aufgetreten sind,
- wenn Sie an Osteoporose leiden, vor allem wenn Sie eine Frau sind und die Wechseljahre bereits abgeschlossen haben,
- wenn Sie ein Glaukom (erhöhter Augendruck) haben oder in Ihrer Familienvorgeschichte Fälle von Glaukom aufgetreten sind,
- wenn Sie an Myasthenia gravis (eine die Muskeln betreffende Erkrankung), Sehnenentzündung (Tendinitis) leiden,
- wenn Sie an einem peptischen Ulkus (Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür) leiden oder in der Vergangenheit an peptischen Ulzera, Magenblutungen oder -perforationen gelitten haben,
- wenn Sie eine Dickdarmentzündung oder eine Divertikulitis haben oder vor Kurzem am Darm operiert wurden,
- wenn der Verdacht besteht oder bekannt ist, dass Sie ein Phäochromozytom (Tumor der Nebenniere) haben.

Ihr Arzt wird Sie engheriger beobachten, wenn Sie an einer der aufgeführten Erkrankungen leiden.

#### Ältere Patienten

Wenn Sie älter sind, können einige der Nebenwirkungen von Neofordex schwerwiegender sein, vor allem Ausdünnung der Knochen (Osteoporose), Bluthochdruck, niedrige Kaliumspiegel, Diabetes, Infektionsanfälligkeit und Ausdünnung der Haut. Ihr Arzt wird Sie diesbezüglich engheriger überwachen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Kinder entwickeln kein multiples Myelom. Dieses Arzneimittel sollte Kindern nicht gegeben werden (d.h. niemandem unter 18 Jahren).

#### **Einnahme von Neofordex zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Vor Beginn der Behandlung mit Neofordex müssen Sie die Packungsbeilagen aller Arzneimittel, die in Kombination mit Neofordex eingenommen werden, im Hinblick auf Informationen zu diesen Arzneimitteln lesen. Wenn Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid angewendet werden, muss besonders auf Schwangerschaftstests und die Anforderungen an eine Schwangerschaftsverhütung geachtet werden.

Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, sollten Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Neofordex informieren:

*Die folgenden Kombinationen müssen vermieden werden*

- - Acetylsalicylsäure, eine in vielen Arzneimitteln zur Schmerzlinderung und zur Fiebersenkung vorkommende Substanz (kann das Blutungsrisiko erhöhen);
- - Sie sollten Ihren Arzt auch informieren, wenn Sie vor Kurzem eine Impfung erhalten haben oder beabsichtigen, sich impfen zu lassen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

*Die folgenden Kombinationen erfordern Vorsichtsmaßnahmen*

- Medikamente, die den Kaliumspiegel im Blut senken: z. B. einige Diuretika oder Abführmittel, Amphotericin B-Injektion, Tetracosactid, wegen des Risikos eines verringerten Kaliumspiegels. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihren Kaliumspiegel überwachen.
- Medikamente, die das Risiko eines abnormalen Herzrhythmus erhöhen können (z. B. einige Medikamente zur Behandlung von Herzkrankheiten, wie Digitalis), da ein niedriger Kaliumspiegel das Risiko abnormaler Herzschläge erhöht.
- Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck, da ihre Wirkung vermindert werden kann. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis der blutdrucksenkenden Behandlung anpassen.
- Medikamente zur Behandlung von Anämie wie Erythropoietin (EPO) oder andere Medikamente wie Hormonersatztherapie können das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln erhöhen (siehe Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Mögliche Nebenwirkungen“).
- Medikamente zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Fieber (nichtsteroidale Antirheumatika), z. B. Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Meloxicam und andere, können das Risiko von Blutungen oder offenen Wunden im Magen erhöhen.
- Medikamente zur Behandlung von Diabetes, da Neofordex den Glucosespiegel verändern kann. Es ist wichtig, den Blutzuckerspiegel selbst zu überwachen, insbesondere während des Behandlungsbeginns. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis Ihrer Antidiabetika anpassen.
- Einige Antibiotika (wie z. B. Fluorchinolone) können das Risiko einer Sehnenentzündung und in Ausnahmefällen einer Ruptur der betroffenen Sehne erhöhen, insbesondere nach einer Langzeitbehandlung.
- Bestimmte Medikamente zur Behandlung von Krebs (wie Methotrexat) können das Risiko einer Infektion, Blutung oder Anämie erhöhen.

*Die folgenden Medikamente können die Wirkung von Neofordex beeinflussen*

Diese Medikamente können die Wirkung von Neofordex verringern:

- Aminogluthetimid (Medikament zur Behandlung des Cushing-Syndroms oder von Brustkrebs);
- Antikonvulsiva (zur Behandlung von Epilepsie) wie Carbamazepin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon;
- Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose);
- Medikamente gegen Magenverstimmungen (z. B. Antazida) sowie Colestyramin (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Die Verabreichung solcher Medikamente mit Neofordex muss mindestens zwei Stunden auseinander liegen.
- Ephedrin (zur Behandlung von Asthmaanfällen oder zur Linderung einer Nasenverstopfung).

Diese Medikamente können die Wirkung von Neofordex verstärken:

- Aprepitant oder Fosaprepitant (zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach einer Operation oder durch Chemotherapie [Krebsbehandlung] verursacht).
- Antibiotika mit Wirkstoffnamen, die auf -mycin enden, und Antimykotika (zur Behandlung von Pilzinfektionen) mit Wirkstoffnamen, die auf -conazol enden, sowie Anti-HIV-Medikamente mit Wirkstoffnamen, die auf -navir enden.

*Neofordex kann die Wirkung dieser Medikamente beeinflussen*

- Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie (HRT) kann reduziert werden. Es müssen wirksame Maßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft ergriffen werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillen und Fruchtbarkeit“).
- Die Wirkung oraler Antikoagulanzen kann verstärkt sein, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Blutgerinnungswerte genau überwachen.

- Die Wirkung bestimmter Krebsmedikamente (z. B. Docetaxel und Cyclophosphamid) kann vermindert sein.
- Die Leberwirkung von Lapatinib (zur Krebsbehandlung) kann verstärkt sein.
- Die Wirkung von Ciclosporin (ein Medikament, das zur Unterdrückung von Immunreaktionen eingesetzt wird) kann vermindert sein. Darüber hinaus wurde über Krämpfe bei gleichzeitiger Einnahme von Dexamethason und Ciclosporin berichtet. Die gleichzeitige Einnahme von Neofordex und Ciclosporin muss vermieden werden.
- Die Wirkung von Midazolam (als Schlafmittel und zur Behandlung von Epilepsie) kann vermindert sein.
- Die Wirkung von Ivermectin (bei bestimmten Wurminfektionen) kann vermindert sein, daher muss die Behandlung mit Ivermectin vor der Verabreichung von Neofordex erfolgreich beendet werden (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Die Wirkung von Rifabutin oder Isoniazid (zur Behandlung von Tuberkulose) kann vermindert sein.
- Die Wirkung von Indinavir (zur Behandlung von HIV) kann vermindert sein.
- Die Wirkung von Erythromycin kann vermindert sein.
- Die Wirkung von Praziquantel (bei bestimmten Wurminfektionen) kann vermindert sein und mit dem Risiko eines Therapieversagens einhergehen. Daher muss die Behandlung mit Praziquantel und Neofordex mindestens eine Woche auseinander liegen.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie müssen während der Behandlung mit Neofordex eine Schwangerschaft vermeiden, da es angeborene Fehlbildungen verursachen kann. Sie und Ihr Partner müssen geeignete Verhütungsmethoden anwenden. Sie dürfen Neofordex während der Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, Ihr klinischer Zustand erfordert eine Behandlung mit Dexamethason. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder während der Behandlung schwanger werden.

Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden, daher kann ein Risiko für die Neugeborenen/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, ob Sie stillen oder dies planen. Ihr Arzt wird Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie das Stillen beenden oder ob Sie die Einnahme von Neofordex abbrechen sollen, wobei er den Nutzen des Stillens für das Baby als auch den Nutzen von Neofordex für die Mutter berücksichtigt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Neofordex hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sie dürfen keine Fahrzeuge führen, keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen und keine gefährlichen Aufgaben durchführen, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Ohnmacht oder verschwommenes Sehen auftreten.

### **Neofordex enthält Lactose**

Neofordex enthält Lactose, eine Zuckerart. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Neofordex einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird die Dosis festlegen und wie oft Sie Neofordex einnehmen sollen. Dies kann je nach Ihrer Erkrankung und anderen damit verbundenen Behandlungen variieren. Die empfohlene Dosis beträgt jedes Mal eine Tablette. Wenn Sie älter als 65 Jahre und/oder geschwächt sind, kann Ihr Arzt entscheiden, ein anderes Arzneimittel zu verschreiben, das eine niedrigere Dosis von Dexamethason enthält. Über- oder unterschreiten Sie die verschriebene Dosis nicht. Sie müssen dieses Arzneimittel an genau den Tagen einnehmen, die Ihnen Ihr Arzt vorgegeben hat.

Ihr Arzt kann die Dosis und die Anwendungshäufigkeit auf Grundlage bestimmter Parameter, einschließlich Ihrer Blutanalysen, Ihres Allgemeinzustandes, anderer Ihnen verschriebenen Arzneimittel und Ihres Ansprechens auf die Behandlung, ändern.

Nehmen Sie die vorgeschriebene Dosis von einer Tablette (40 mg) morgens mit einem Glas Wasser ein

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette aus der Blisterpackung herauszunehmen, bitten Sie jemanden um Hilfe.

Schlafstörungen können durch die Verabreichung von Neofordex am Morgen minimiert werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Neofordex eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Neofordex eingenommen haben, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder einem Krankenhaus in Verbindung.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Neofordex vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme von Neofordex zur gewohnten Zeit vergessen und

- die Einnahme weniger als 12 Stunden verspätet ist, nehmen Sie die Tablette unverzüglich ein.
- die Einnahme mehr als 12 Stunden verspätet ist, nehmen Sie die vergessene Tablette nicht mehr ein, sondern nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Neofordex abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels plötzlich abbrechen, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels zu schnell beenden, kann es zu niedrigem Blutdruck kommen. Sie können auch „Entzugserscheinungen“ erleiden. Hierzu zählen Kopfschmerzen, Sehstörungen (einschließlich Schmerzen oder Schwellungen im Auge), Übelkeitsgefühl oder Übelkeit, Fieber, Schmerzen in den Muskeln und Gelenken, Schwellungen im Inneren der Nase, Gewichtsverlust, juckende Haut und Bindehautentzündung. Wenn Ihre Behandlung beendet werden soll, folgen Sie dem Rat Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen und die möglichen Risiken und den Nutzen der Behandlung erläutern.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms sowie zur Behandlung anderer Erkrankungen beobachtet. In einigen Fällen kann die Kombination mehrerer Arzneimittel die Nebenwirkungen, die bei diesen Arzneimitteln bei Anwendung als alleinige Behandlung auftreten können, verstärken.

Neofordex kann zu schweren psychischen Problemen führen. Dies sind häufig auftretende Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Dazu gehören:

- Depressionen (einschließlich Selbstmordgedanken)
- Hochgefühl (Manie), übermäßiges Glücksgefühl (Euphorie) oder schwankende Stimmungen,
- Angstgefühle, Konzentrationsschwierigkeiten und Gedächtnisverlust,
- Fühlen, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht existieren, oder Glauben an Dinge, die nicht real sind, mit pessimistischen Gedanken, die Ihr Verhalten ändern.

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

**Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Erhöhte Blutzuckerwerte, (Hyperglykämie);
- Verstopfung;
- Schlafprobleme (Insomnia);
- Muskelkrämpfe, Muskelschwäche;
- Müdigkeit, Schwäche, Anschwellen von Körper und Gesicht.

**Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Bakterielle, virale oder Pilzinfektionen, einschließlich Lungenentzündung, Gürtelrose, Infektionen von Nase, Mund, Mandeln oder Rachen, Bronchitis, Herpes, Blasen-Infektion, Candida-Infektion;
- Verringerung der Anzahl der roten oder weißen Blutkörperchen und/oder Blutplättchen oder erhöhte Anzahl von weißen Blutkörperchen, verminderte Kalium- oder Albumin (ein Protein)-Spiegel im Blut, erhöhter Harnsäurespiegel im Blut, Veränderungen bei Leberfunktionstests;
- Cushing-Syndrom, d. h. Gewichtszunahme am Rumpf und im Gesicht, übermäßiges Schwitzen, Dehnungstreifen, sichtbar geschwollene Kapillaren (kleine Blutgefäße) und Trockenheit der Haut, Zunahme der Gesichtsbehaarung (vor allem bei Frauen) und Ausdünnung der Haare;
- Entwicklung von Diabetes, Verlust oder Zunahme von Appetit, Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust, Wassereinlagerungen;
- Aggression, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Nervosität, Unruhe, Stimmungsschwankungen;
- Empfindlichkeit, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen der Haut oder Schmerzen in den Händen oder Füßen aufgrund einer Nervenschädigung, Schwindel, Zittern, Kopfschmerzen, Verlust oder Veränderung des Geschmackssinns;
- Katarakt (Linsentrübung), verschwommenes Sehen;
- Schneller oder unregelmäßiger Herzrhythmus, zu hoher oder zu niedriger Blutdruck, Bildung von Blutgerinnseln, die Blutgefäße verstopfen können (beispielsweise in den Beinen oder der Lunge), Anschwellen der Arme oder Beine, Hautrötung im Gesicht oder am Körper;
- Husten, Atembeschwerden, Sprachschwierigkeiten, Schmerzen in Hals oder Mund, Heiserkeit, trockener Mund, Schluckauf, Entzündung der Schleimhäute;
- Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen, Blähungen, aufgeblähter Bauch und/oder Magenschmerzen;
- Hautausschlag, Juckreiz, gerötete Haut, übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrose), trockene Haut, Haarausfall (Alopezie);
- Muskelschwund, Schmerzen der Muskeln, Gelenke, Knochen oder Glieder;
- Häufiges Wasserlassen;
- Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Ohnmacht, Schwindel, Erschöpfung, Benommenheit, gestörter Gleichgewichtssinn.

**Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen**

- Fieber aufgrund des Fehlens bestimmter weißer Blutkörperchen, Mangel an allen Arten von Blutkörperchen, verminderte Blutgerinnung;
- Unfähigkeit der Schilddrüse zur Bildung normaler Mengen an Hormonen (Hypothyreose);
- Mangel an Körperwasser (Dehydrierung), verbunden mit Durst oder Kopfschmerzen, verringerter Magnesium- oder Kalziumspiegel im Blut;
- Stimmungsschwankungen, Halluzinationen;
- Schlaganfall, Schwierigkeiten bei der Koordination oder Bewegung, Ohnmacht;
- Entzündungen der Augen und/oder Augenlider, erhöhte Tränenbildung;
- Herzinfarkt, ungewöhnlich langsamer Herzschlag;
- Nesselsucht;
- Versagen der Nieren.

**Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar**

- Infektion, Entzündung des gesamten Körpers aufgrund einer Infektion (Sepsis);
- Unfähigkeit des Körpers, aufgrund einer unzureichenden Funktion der Nebennieren auf schweren Stress wie Unfälle, Operationen oder Krankheiten normal zu reagieren, schwere ungewöhnliche Kopfschmerzen mit Sehstörungen im Zusammenhang mit dem Beenden der Behandlung, Unregelmäßigkeit des Menstruationszyklus bei Frauen, übermäßiger Haarwuchs (Hirsutismus);

- Erhöhter Bedarf an Diabetes-Arzneimitteln, Salz-Ungleichgewicht, Kaliumverlust durch niedrige Kohlendioxid-Werte (eine so genannte metabolische Alkalose);
- Epileptische Anfälle;
- Erhöhter Augeninnendruck, u. a. Glaukom, choroide und retinale Erkrankungen (Chorioretinopathie);
- Unfähigkeit des Herzens, genügend Blut durch den Körper zu pumpen (Herzinsuffizienz);
- Geschwüre, Perforationen und/oder Blutungen in Speiseröhre (Ösophagus), Magen oder Darm, entzündete Bauchspeicheldrüse (was sich als Schmerz im Rücken und Bauch äußern kann);
- Langsame Wundheilung, Akne, Verdünnung der Haut, Blutergüsse, rote oder violette Verfärbungen auf der Haut (Purpura);
- Ausdünnung der Knochen mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche, Knochenerkrankungen, Sehnenriss.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Neofordex aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blisterpackung nach „Verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Defekte oder Anzeichen einer Zersetzung der Tabletten oder der Verpackung.

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. Lassen Sie die Tabletten bis zur Einnahme in der Blisterpackung. Wenn Sie eine Tablettenbox benutzen, können Sie einzelne Tabletten mithilfe der Perforation in ihrer Einzelverpackung vom Blisterstreifen abtrennen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Neofordex enthält**

- Der Wirkstoff ist Dexamethason. Jede Tablette enthält Dexamethasonacetat, entsprechend 40 mg Dexamethason.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat und hochdisperses Siliciumdioxid (siehe Abschnitt 2).

### **Wie Neofordex aussieht und Inhalt der Packung**

Die Tabletten sind weiß und länglich mit der Prägung „40 mg“ auf einer Seite.

Jeder Umkarton enthält 10 x 1 Tablette in einer perforierten OPA/Aluminium /PVC-Aluminium-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**



THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

THERAVIA  
Tél/Tel: +32 (0)2 40 11 442  
question@theravia.com

**Lietuva**

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

**България**

THERAVIA  
Тел.: +33 (0)1 72 69 01 86  
question@theravia.com

**Luxembourg/Luxemburg**

THERAVIA  
Tél/Tel: +352 278 62 329  
question@theravia.com

**Česká republika**

THERAVIA  
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86  
question@theravia.com

**Magyarország**

THERAVIA  
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86  
question@theravia.com

**Danmark**

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

**Malta**

THERAVIA  
Tel: +356 2776 1358  
question@theravia.com

**Deutschland**

THERAVIA  
Tel: +49 (0)3022153008  
question@theravia.com

**Nederland**

THERAVIA  
Tel: +31 (0)2 070 38 155  
question@theravia.com

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

RAFARM AEBE  
Τηλ: + 302 106776550

**Österreich**

THERAVIA  
Tel: +43 (0) 800 909 699  
question@theravia.com

**España**

THERAVIA  
Tel: + 34 914 146 613  
question@theravia.com

**Polska**

THERAVIA  
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86  
question@theravia.com

**France**

THERAVIA  
Tél: +33 (0)1 72 69 01 86  
question@theravia.com

**Portugal**

THERAVIA  
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86  
question@theravia.com

**Hrvatska**

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

**Ireland**

THERAVIA

Tel : 016950063

question@theravia.com

**Ísland**

Immedica Pharma AB

Sími: + 46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**Italia**

THERAVIA

Tel: +39 (0) 800 959 161

question@theravia.com

**Κύπρος**

RAFARM AEBE

Τηλ: + 302 106776550

**România**

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

**Slovenija**

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

**Slovenská republika**

THERAVIA

Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

**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

**Latvija**

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

