

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neofordex 40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient de l'acétate de dexaméthasone équivalant à 40 mg de dexaméthasone.

Excipient à effet notable

Chaque comprimé contient 98,1 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimé blanc, oblong (11 mm x 5,5 mm) avec la mention « 40 mg » gravée sur un côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Neofordex est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et poursuivi sous la surveillance de médecins ayant de l'expérience dans la prise en charge du myélome multiple.

Posologie

La dose et la fréquence d'administration varient en fonction du protocole thérapeutique et du (ou des) traitement(s) associé(s). L'administration de Neofordex doit être réalisée conformément aux instructions relatives à l'administration de dexaméthasone, lorsqu'elles sont décrites dans le résumé des caractéristiques du produit du (ou des) traitement(s) associé(s). Lorsque ce n'est pas le cas, il convient de suivre les lignes directrices ou les protocoles thérapeutiques en vigueur au plan local ou international. Les médecins prescripteurs doivent évaluer avec soin la dose de dexaméthasone à utiliser, en tenant compte de la pathologie et du stade de la maladie du patient.

La posologie de la dexaméthasone est en général de 40 mg en une prise, les jours d'administration.

À la fin du traitement par la dexaméthasone, la dose doit être progressivement réduite jusqu'à l'arrêt complet.

Oubli de dose

Le comprimé doit être pris immédiatement si moins de 12 heures se sont écoulées.

Le comprimé suivant devra être pris à l'heure habituelle si plus de 12 heures se sont écoulées.

En cas d'oubli d'une dose, ne pas prendre de double dose.

Populations particulières

Personnes âgées

Chez les patients âgés et/ou fragiles, lorsque la dose doit être réduite, il est possible de prescrire un autre produit contenant une dose inférieure de dexaméthasone, selon le schéma thérapeutique approprié.

Insuffisants hépatiques

Les patients présentant une insuffisance hépatique nécessitent une surveillance appropriée et le traitement doit être dosé avec prudence dans la mesure où il n'existe pas de données pour cette population de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants rénaux

Les patients présentant une insuffisance rénale nécessitent une surveillance appropriée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Neofordex dans la population pédiatrique dans l'indication de myélome multiple.

Mode d'administration

Voie orale.

Afin de minimiser l'insomnie, le comprimé doit être pris de préférence le matin.

Les comprimés doivent être conservés dans la plaquette thermoformée jusqu'à l'administration. Les comprimés individuels, dans un conditionnement intact, doivent être séparés de la plaquette thermoformée à l'aide de la perforation, pour être utilisés, par exemple, dans des dispositifs d'aide à l'observance multi-compartiments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection virale active (notamment hépatite virale, herpès, varicelle, zona).

États psychotiques non contrôlés.

En cas d'administration de dexaméthasone en association avec d'autres médicaments, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit respectifs pour d'autres contre-indications.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La dexaméthasone est un glucocorticoïde fortement dosé. Il convient d'en tenir compte dans les modalités de surveillance du patient. Le bénéfice du traitement par la dexaméthasone doit être soigneusement et continuellement pesé au regard des risques réels et potentiels.

Risque d'infection

Le traitement par dexaméthasone à forte dose accroît le risque de survenue d'infections graves, dues notamment à des bactéries, des levures et/ou des parasites. Ces infections peuvent également être dues à des micro-organismes rarement à l'origine d'infections dans des circonstances normales (infections opportunistes). Les signes d'apparition d'une infection peuvent être masqués par le traitement par dexaméthasone.

Avant l'instauration du traitement, il convient de supprimer tout foyer infectieux, notamment tuberculeux. Pendant le traitement, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter toute apparition d'une infection. En particulier, la survenue d'une pneumonie est fréquente. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la pneumonie et être invités à demander conseil à leur médecin si de tels signes ou

symptômes apparaissent pendant le traitement. En cas de pathologie infectieuse active, le traitement par dexaméthasone doit s'accompagner d'un traitement anti-infectieux approprié.

En cas d'antécédents de tuberculose ayant causé des séquelles radiologiques importantes ou si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement complet de 6 mois par la rifampicine a été suivi, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire.

Il existe un risque d'apparition d'une anguillulose maligne. Les patients venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent subir un examen parasitologique des selles et, le cas échéant, recevoir un traitement visant à éradiquer le parasite avant l'instauration du traitement par dexaméthasone.

Certaines viroses (varicelle, rougeole) peuvent prendre une forme plus grave chez les patients traités par les glucocorticoïdes ou ayant été traités par les glucocorticoïdes au cours des 3 derniers mois. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. Les patients immunodéprimés n'ayant jamais eu la varicelle ou la rougeole sont particulièrement exposés. Si ces patients ont été en contact avec des personnes ayant la varicelle ou la rougeole, un traitement préventif par immunoglobulines normales en intraveineuse ou une immunisation passive par immunoglobulines contre le virus varicelle-zona (VZIG) doit être instauré, le cas échéant. Les patients exposés sont invités à consulter leur médecin sans attendre.

Vaccinations

La dexaméthasone ne doit pas être utilisée avec des vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5). Les vaccinations à l'aide de vaccins inactivés sont habituellement possibles. Cependant, la réponse immunitaire et, par conséquent, le succès de la vaccination peuvent être diminués par de fortes doses de glucocorticoïdes.

Interférences avec les tests en laboratoire

La dexaméthasone peut inhiber la réaction cutanée aux tests d'allergies. Elle peut aussi affecter le test au nitro bleu de tétrazolium (NBT) pour les infections bactériennes et provoquer des résultats faux négatifs.

Affections psychiatriques

Les patients et/ou les soignants devraient être avertis du risque d'apparition d'effets indésirables sévères d'ordre psychiatrique en cas d'administration de stéroïdes systémiques (voir rubrique 4.8). Les symptômes mettent généralement quelques jours ou quelques semaines à apparaître après l'instauration du traitement. Les risques peuvent être accrus avec des doses élevées (voir également rubrique 4.5 pour les interactions pharmacocinétiques susceptibles d'accroître le risque d'effets indésirables), mais les niveaux de dose ne permettent pas de prédire l'apparition, le type, la sévérité ou la durée de ces effets indésirables. La plupart des effets indésirables disparaissent après réduction de la dose ou suppression du médicament, mais un traitement particulier peut s'avérer nécessaire. Il faut encourager les patients/soignants à consulter un médecin si des symptômes psychologiques inquiétants se développent, notamment en cas de suspicion d'humeur dépressive ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent également être conscients de l'apparition possible de troubles psychiatriques, soit pendant, soit immédiatement après la diminution de la dose ou la suppression des stéroïdes systémiques, bien que des effets indésirables de ce type n'aient été que rarement signalés.

Une prudence particulière s'impose concernant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques chez les patients atteints de troubles affectifs sévères ou présentant des antécédents de tels troubles, ainsi que chez les patients dont un parent au premier degré est atteint de troubles affectifs sévères ou présente des antécédents de tels troubles. Ceux-ci comprennent les troubles dépressifs ou maniaco-dépressifs, ainsi que les antécédents de psychoses stéroïdiennes.

L'insomnie peut être minimisée par administration de Neofordex le matin.

Syndrome de lyse tumorale

Au cours de l'expérience après commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez des patients présentant des tumeurs malignes hématologiques après l'utilisation de la dexaméthasone seule ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie. Les patients à haut risque de SLT, comme les patients avec un taux de prolifération élevé, une masse tumorale importante et une sensibilité élevée aux agents cytotoxiques, doivent être surveillés de près et des mesures de précaution appropriées doivent être prises.

Affections gastro-intestinales

En cas d'ulcère gastrique ou duodénal évolutif, un traitement anti-ulcéreux doit être instauré avant le début de la corticothérapie. En cas d'antécédents ou de facteurs de risque d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastrique ou duodénal, un traitement préventif approprié doit être envisagé. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique, y compris par endoscopie.

Affections oculaires

Un traitement systémique par glucocorticoïdes peut induire une chorioretinopathie qui peut se traduire par une altération de la vision allant parfois jusqu'à une perte de celle-ci.

La corticothérapie au long cours peut entraîner des cataractes subcapsulaires, un glaucome avec lésions possibles des nerfs optiques, et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires secondaires dues à des champignons ou des virus. Une attention particulière est nécessaire dans le traitement des patients atteints de glaucome (ou ayant des antécédents familiaux de glaucome) et dans le traitement des patients souffrant d'herpès oculaire, à cause d'une perforation possible de la cornée.

Tendinite

Les corticoïdes peuvent favoriser l'apparition de tendinite, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de l'administration concomitante de fluoroquinolones et chez les patients dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Crise liée à la présence de phéochromocytome

La survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome, dont l'issue peut être fatale, a été rapportée après administration de corticoïdes systémiques. Les corticoïdes ne doivent être administrés aux patients chez lesquels un phéochromocytome est suspecté ou identifié qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.

Personnes âgées

Les effets indésirables couramment observés sous corticoïdes systémiques peuvent avoir des conséquences plus graves chez le sujet âgé, notamment l'ostéoporose, l'hypertension, l'hypokaliémie, le diabète, la sensibilité aux infections et l'amincissement de la peau. Une surveillance clinique étroite est nécessaire pour éviter les effets indésirables susceptibles de mettre en danger la vie du patient.

Surveillance

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance appropriée chez les patients présentant des colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, diverticulite, infarctus du myocarde récent (risque de rupture de la paroi libre du ventricule gauche), diabète sucré (ou antécédents familiaux), insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose et myasthénie grave.

Traitement au long cours

Au cours du traitement, il y a lieu de suivre un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique en raison de l'effet hyperglycémiant des corticoïdes et de leur stimulation du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.

Une rétention hydrosodée est habituelle, entraînant parfois une élévation de la pression artérielle. Il convient donc de réduire l'apport sodé et de surveiller la pression artérielle. Une prudence particulière s'impose dans le cadre du traitement de patients atteints d'insuffisance rénale, d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Au cours du traitement, il conviendra de surveiller la kaliémie. Une supplémentation suffisante en potassium doit être administrée, notamment en cas de risque d'arythmie cardiaque ou d'association à des médicaments hypokaliémants.

Le traitement par glucocorticoïdes peut diminuer l'effet des antidiabétiques et des antihypertenseurs. Il peut donc être nécessaire d'augmenter la dose d'insuline, d'antidiabétique oral ou d'antihypertenseur.

Selon la durée du traitement, on peut s'attendre à un impact négatif sur le métabolisme du calcium. Il conviendra de surveiller les taux de calcium et de vitamine D. Chez les patients n'ayant jamais reçu de bisphosphonates en traitement d'une maladie osseuse associée à un myélome multiple, les bisphosphonates devront être envisagés, notamment en cas de facteurs de risque d'ostéoporose.

Utilisation en association avec d'autres traitements du myélome multiple

En cas d'administration de Neofordex en association avec d'autres médicaments, le résumé des caractéristiques du produit de ces autres médicaments doit être consulté avant l'instauration du traitement par Neofordex.

En cas d'utilisation de Neofordex en association avec des tératogènes connus (par ex. thalidomide, lénalidomide, pomalidomide, plérixafor), une attention particulière est nécessaire concernant les exigences en matière de tests de grossesse et de mesures de prévention des grossesses (voir rubrique 4.6).

Événements thromboemboliques veineux et artériels

Le risque de thromboembolie veineuse (principalement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et de thromboembolie artérielle (principalement infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) est majoré chez les patients atteints de myélome multiple traités par l'association de dexaméthasone et de thalidomide ou ses analogues (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Par conséquent, une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie (y compris un antécédent de thrombose). Il conviendra de prendre des mesures pour tenter de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par exemple le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie). L'administration concomitante d'agents érythropoïétiques peut aussi accroître le risque de thrombose chez ces patients. De ce fait, il convient d'utiliser avec prudence ces agents ou autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de thrombose, tels que les traitements hormonaux de substitution, chez les patients atteints d'un myélome multiple qui reçoivent la dexaméthasone en même temps que la thalidomide ou ses analogues. Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl doit conduire à l'arrêt des agents érythropoïétiques.

Il est conseillé aux patients et aux médecins d'être attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie. Il sera demandé aux patients de consulter leur médecin s'ils développent des symptômes tels qu'essoufflement, douleurs thoraciques, œdème dans les bras ou les jambes. La prescription d'anti-thrombotiques en prophylaxie doit être recommandée, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques anti-thrombotiques devra être prise après examen minutieux des facteurs de risque sous-jacents propres à chaque patient.

La survenue d'un événement thromboembolique impose l'interruption du traitement et la mise en place d'un traitement anticoagulant standard. Après stabilisation de l'état du patient sous traitement anticoagulant, et une fois les complications éventuelles de l'événement thromboembolique écartées, le traitement par dexaméthasone plus thalidomide ou ses analogues peut être repris à la dose initiale, après évaluation du rapport bénéfice/risque. Le patient doit continuer son traitement anticoagulant pendant toute la durée du traitement par dexaméthasone plus thalidomide ou ses analogues.

Neutropénie et thrombocytopénie

L'association de la dexaméthasone et du lénalidomide chez les patients présentant un myélome multiple est associée à une incidence plus élevée de neutropénie de grade 4 (5,1 % des patients sous lénalidomide/dexaméthasone contre 0,6 % des patients sous placebo/dexaméthasone; voir rubrique 4.8). Des épisodes neutropéniques fébriles de grade 4 ont plus rarement été observés (0,6 % des patients sous lénalidomide/dexaméthasone contre 0,0 % des patients sous placebo/dexaméthasone; voir rubrique 4.8). La neutropénie était l'effet indésirable hématologique de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapporté chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire traités par l'association dexaméthasone/pomalidomide. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en ce qui concerne les effets indésirables hématologiques, en particulier la neutropénie. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement tout épisode fébrile. Une réduction de la dose de lénalidomide ou de pomalidomide peut être nécessaire. En cas de neutropénie, le médecin devra envisager l'utilisation de facteurs de croissance pour la prise en charge des patients.

L'association de la dexaméthasone et du lénalidomide chez les patients présentant un myélome multiple est associée à une incidence plus élevée de thrombocytopénie de grade 3 et de grade 4 (respectivement 9,9 % et 1,4 % des patients sous lénalidomide/dexaméthasone contre 2,3 % et 0,0 % des patients sous placebo/dexaméthasone) (voir rubrique 4.8). Des thrombocytopénies ont aussi été très fréquemment rapportées par les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire traités par l'association dexaméthasone/pomalidomide. Il est conseillé aux patients et aux médecins d'être attentifs aux signes et symptômes évocateurs d'une hémorragie, y compris pétéchies et épistaxis, notamment en cas de traitement concomitant susceptible de provoquer des saignements. Une réduction de la dose de lénalidomide ou de pomalidomide peut être nécessaire.

Une numération formule sanguine complète, incluant une numération des globules blancs avec formule leucocytaire, une numération plaquettaire, hémoglobine et hématocrite, doit être réalisé avant le traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement par dexaméthasone/lénalidomide, puis une fois par mois pour surveiller l'apparition de cytopénies.

Intolérance au lactose

Neofordex contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Avant d'utiliser Neofordex en association avec un autre médicament, il convient de consulter le résumé des caractéristiques du produit de ce médicament.

Interactions pharmacodynamiques

Associations déconseillées en raison de problèmes de sécurité

- Avec l'acide acétylsalicylique, aux doses ≥ 1 g par prise ou 3 g par jour, en raison d'un risque accru de saignements. Aux doses ≥ 500 mg par prise ou < 3 g par jour, des précautions doivent être prises en raison d'un risque accru d'hémorragies, d'ulcères et de perforations gastro-intestinales. Une prophylaxie antithrombotique au moyen d'acide acétylsalicylique faiblement dosé est cependant possible ;
- Avec les vaccins vivants atténués, en raison d'un risque de maladie vaccinale potentiellement mortelle (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions en raison de problèmes de sécurité

- Avec les hypokaliémiants: il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou association, des laxatifs, du tétracosactide, de l'amphotéricine B (voie intraveineuse), en raison d'un risque accru d'hypokaliémie. La kaliémie doit être surveillée et corrigée si nécessaire. De plus, il existe un risque

d'hypertrophie cardiaque et d'insuffisance cardiaque en cas d'usage concomitant avec l'amphotéricine B.

- Avec les digitaliques, car l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Toute hypokaliémie doit être corrigée, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Avec les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, en raison d'un risque accru d'arythmie ventriculaire. Toute hypokaliémie doit être corrigée, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
- Avec les médicaments érythropoïétiques ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de thrombose, tels que l'hormonothérapie substitutive, chez les patients recevant de la thalidomide ou ses analogues en association avec Neofordex (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en raison d'un risque accru d'ulcères gastro-intestinaux.
- Avec les hypoglycémisants, car la dexaméthasone peut augmenter la glycémie et diminuer la tolérance au glucose, avec une possibilité d'acidocétose. Les patients doivent être prévenus de l'existence de ce risque, et l'auto-surveillance du glucose dans le sang et les urines doit être renforcée, surtout en début de traitement. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de l'antidiabétique pendant et après le traitement par la dexaméthasone.
- Avec les antihypertenseurs, en raison d'une diminution de leur effet (rétention hydrosodée). Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de l'antihypertenseur au cours du traitement par la dexaméthasone.
- Avec les fluoroquinolones, en raison d'un risque accru de tendinite, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement après un traitement de longue durée.
- Avec le méthotrexate, en raison d'un risque accru de toxicité hématologique.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la dexaméthasone

La dexaméthasone est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), et transportée par la glycoprotéine P (P-gp, également dénommée MDR1). L'administration concomitante de dexaméthasone et d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 ou de la P-gp peut conduire à une diminution ou à une augmentation des concentrations plasmatiques de dexaméthasone, respectivement.

Associations nécessitant des précautions en raison de modifications de la pharmacocinétique de la dexaméthasone

- Médicaments susceptibles de réduire la concentration plasmatique de dexaméthasone:
 - Aminogluthétimide, en raison d'une diminution de l'efficacité de la dexaméthasone du fait de l'augmentation de son métabolisme hépatique.
 - Anticonvulsivants inducteurs des enzymes hépatiques: carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone et donc de son efficacité.
 - Avec la rifampicine, en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la dexaméthasone par augmentation de son métabolisme hépatique.
 - Médicaments topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon activé, ainsi que la colestyramine, en raison d'une diminution de l'absorption intestinale de la dexaméthasone. L'administration de ces médicaments et de Neofordex doit être espacée d'au moins deux heures.
 - Éphédrine, en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques de dexaméthasone du fait de l'augmentation de sa clairance métabolique.
- Médicaments susceptibles d'accroître la concentration plasmatique de dexaméthasone:
 - Aprépitant et le fosaprépitant, en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique.
 - Clarithromycine, érythromycine, télichromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, nelfinavir, ritonavir: augmentation de la concentration plasmatique de dexaméthasone en raison d'une diminution de son métabolisme hépatique par ces inhibiteurs enzymatiques.

Effets de la dexaméthasone sur d'autres médicaments

La dexaméthasone est un inducteur modéré de CYP3A4 et de P-gp. L'administration concomitante de dexaméthasone avec des substances qui sont métabolisées par CYP3A4 ou transportées par P-gp pourrait entraîner une augmentation de la clairance et une diminution des concentrations plasmatiques de ces substances:

- Contraceptifs oraux, car il ne peut être exclu que l'efficacité des contraceptifs oraux puisse être réduite au cours du traitement. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée concernant les contraceptifs oraux. Les mesures efficaces nécessaires doivent être prises pour éviter toute grossesse (voir rubrique 4.6). L'efficacité du traitement hormonal substitutif peut également être réduite.
- Anticoagulants oraux, en raison de l'impact éventuel des corticostéroïdes sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur les facteurs de coagulation, et en raison du risque hémorragique (muqueuse du tube digestif, fragilité vasculaire) propre au traitement par la dexaméthasone à fortes doses ou en périodes de traitement supérieures à 10 jours. Lorsque l'association est nécessaire, la surveillance doit être renforcée et les paramètres biologiques contrôlés au bout d'une semaine, puis tous les 15 jours pendant le traitement et après son arrêt.
- Docétaxel et cyclophosphamide, en raison de la diminution de leurs concentrations plasmatiques par induction du CYP3A et de la P-gp.
- Lapatinib, en raison de l'augmentation de la toxicité hépatique du lapatinib probablement due à l'induction du métabolisme par le CYP3A4.
- Ciclosporine, en raison d'une diminution de la biodisponibilité de la ciclosporine et de ses concentrations plasmatiques. La ciclosporine peut également augmenter la capture intracellulaire de la dexaméthasone. De plus, des convulsions ont été signalées en cas de prise simultanée de dexaméthasone et de ciclosporine. L'utilisation concomitante de dexaméthasone et de ciclosporine doit être évitée.
- Midazolam, en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques de midazolam par induction du CYP3A4. L'efficacité du midazolam peut se trouver réduite.
- Ivermectine, en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques d'ivermectine. L'éradication des parasites doit être terminée avec succès avant que la dexaméthasone ne soit utilisée (voir rubrique 4.4).
- Rifabutine, en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de rifabutine par induction des CYP3A4 intestinal et hépatique.
- Indinavir, en raison d'une forte diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir par induction du CYP3A4 intestinal.
- Érythromycine, en raison de l'augmentation du métabolisme de l'érythromycine chez les sujets non porteurs de l'allèle CYP3A5*1 après traitement par la dexaméthasone.
- Isoniazide, car les glucocorticoïdes peuvent diminuer les concentrations plasmatiques d'isoniazide, probablement en raison d'une stimulation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et d'une diminution de celui des glucocorticoïdes.
- Praziquantel, en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de praziquantel suite à une augmentation de son métabolisme hépatique par la dexaméthasone, avec risque d'échec du traitement. La prise des deux médicaments doit être espacée d'au moins une semaine.

L'administration quotidienne répétée de dexaméthasone entraîne également une diminution des concentrations plasmatiques de dexaméthasone en raison de l'induction de CYP3A4 et de P-gp. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans le traitement du myélome multiple.

La dexaméthasone n'a pas d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec le thalidomide, le lénalidomide, le pomalidomide, le bortézomib, la vincristine ou la doxorubicine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes doivent éviter toute grossesse pendant leur traitement par Neofordex. La dexaméthasone peut provoquer des malformations congénitales (voir rubrique 5.3). La dexaméthasone peut être utilisée avec des tératogènes connus (par exemple thalidomide, lénalidomide, pomalidomide, plérixafor), ou avec des

substances cytotoxiques qui sont contre-indiquées pendant la grossesse. Les patients recevant Neofordex en association avec des produits contenant de la thalidomide, du lénalidomide ou du pomalidomide doivent adhérer aux programmes de prévention de la grossesse mis en place pour ces produits. Avant d'instaurer tout traitement d'association, il conviendra de consulter tous les résumés des caractéristiques du produit pertinents pour prendre connaissance d'éventuelles informations supplémentaires.

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer et leurs partenaires masculins doivent prendre les mesures contraceptives appropriées. En particulier, les conditions du programme de prévention de la grossesse concernant le traitement d'association avec la thalidomide ou ses analogues doivent être remplies. L'efficacité des contraceptifs oraux peut se trouver réduite lors du traitement par la dexaméthasone (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Compte tenu des données cliniques disponibles, la dexaméthasone est susceptible de provoquer des malformations graves, en particulier un retard de croissance intra-utérine et, plus rarement, une insuffisance surrénale néonatale, chez l'enfant lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Neofordex ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie un traitement avec la dexaméthasone.

Allaitement

Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel et des effets ont été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Neofordex en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une diminution de la fertilité féminine (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de donnée sur la fertilité masculine.

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

Neofordex a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La dexaméthasone peut entraîner un état confusionnel, des hallucinations, des étourdissements, une somnolence, de la fatigue, une syncope et une vision trouble (voir rubrique 4.8). Si tel est le cas, les patients doivent avoir pour consigne de ne pas conduire de véhicules, ni d'utiliser de machines ou de réaliser des tâches dangereuses durant leur traitement par la dexaméthasone.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés sous Neofordex correspondent au profil de sécurité prévisible des glucocorticoïdes. Les effets indésirables très fréquemment observés sont: hyperglycémie, insomnie, douleurs musculaires et faiblesse physique, asthénie, fatigue, œdème et augmentation du poids. Les effets indésirables moins fréquents mais graves comprennent: pneumonie et autres infections et troubles psychiatriques (voir rubrique 4.4). En cas d'association avec la thalidomide ou ses analogues, les effets indésirables les plus graves étaient des événements thromboemboliques veineux, principalement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, et la myélosuppression, en particulier neutropénies et thrombocytopénies (voir rubrique 4.4).

L'incidence des effets indésirables prévisibles, notamment l'atrophie des surrénales, est fonction de la dose, de la fréquence des prises, et de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par la dexaméthasone sont présentés ci-dessous, classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$ y compris les déclarations isolées) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	<i>Fréquent:</i> pneumonie, zona, infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies respiratoires inférieures, candidose buccale, infections fongiques buccales, infections des voies urinaires, herpès, candidose; <i>Fréquence indéterminée:</i> infections, septicémie.
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Fréquent:</i> neutropénie, anémie, thrombocytopénie, lymphopénie, leucopénie, leucocytose; <i>Peu fréquent:</i> neutropénie fébrile, pancytopenie, coagulopathie.
Affections endocriniennes	<i>Fréquent:</i> syndrome de Cushing; <i>Peu fréquent:</i> hypothyroïdie; <i>Fréquence indéterminée:</i> atrophie des surrénales, syndrome de sevrage des stéroïdes, insuffisance surrénale, hirsutisme, irrégularités menstruelles.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent:</i> hyperglycémie; <i>Fréquent:</i> hypokaliémie, diabète sucré, anorexie, augmentation ou diminution de l'appétit, hypoalbuminémie, rétention d'eau, hyperuricémie; <i>Peu fréquent:</i> déshydratation, hypocalcémie, hypomagnésémie; <i>Fréquence indéterminée:</i> altération de la tolérance au glucose, rétention sodée, alcalose métabolique.
Affections psychiatriques	<i>Très fréquent:</i> insomnie; <i>Fréquent:</i> dépression, anxiété, agressivité, état confusionnel, irritabilité, nervosité, troubles de l'humeur, agitation, euphorie; <i>Peu fréquent:</i> sautes d'humeur, hallucinations; <i>Fréquence indéterminée:</i> épisodes maniaques, psychose, troubles du comportement.
Affections du système nerveux	<i>Fréquent:</i> neuropathie périphérique, étourdissements, hyperactivité psychomotrice, troubles de l'attention, altération de la mémoire, tremblements, paresthésie, céphalées, agueusie, dysgueusie, somnolence, léthargie, troubles de l'équilibre, dysphonie; <i>Peu fréquent:</i> accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, amnésie, coordination anormale, ataxie, syncope; <i>Fréquence indéterminée:</i> convulsions.
Affections oculaires	<i>Fréquent:</i> vision trouble, cataracte; <i>Peu fréquent:</i> conjonctivite, larmoiement accru; <i>Fréquence indéterminée:</i> chorioretinopathie, glaucome.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Fréquent:</i> vertiges.
Affections cardiaques	<i>Fréquent:</i> fibrillation auriculaire, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie, palpitations; <i>Peu fréquent:</i> ischémie myocardique, bradycardie; <i>Fréquence indéterminée:</i> insuffisance cardiaque congestive.

Affections vasculaires	<i>Fréquent</i> : réactions thromboemboliques veineuses, principalement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, hypertension, hypotension, rougissement, élévation de la tension artérielle, diminution de la tension artérielle diastolique; <i>Fréquence indéterminée</i> : purpura, ecchymoses.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Fréquent</i> : bronchite, toux, dyspnée, douleur pharyngolaryngée, enrouement, hoquet.
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : constipation; <i>Fréquent</i> : vomissements, diarrhée, nausées, dyspepsie, stomatite, gastrite, douleurs abdominales, sécheresse buccale, distension abdominale, flatulence; <i>Fréquence indéterminée</i> : pancréatite, perforation gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal.
Affections hépatobiliaires	<i>Fréquent</i> : perturbation du bilan hépatique, élévation de l'alanine aminotransférase.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : éruption cutanée, érythème, hyperhidrose, prurit, sécheresse cutanée, alopecie; <i>Peu fréquent</i> : urticaire; <i>Fréquence indéterminée</i> : atrophie cutanée, acné.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Très fréquent</i> : faiblesse musculaire, crampes musculaires; <i>Fréquent</i> : myopathie, douleur musculo-squelettique, arthralgie, douleur aux extrémités; <i>Fréquence indéterminée</i> : fractures pathologiques, ostéonécrose, ostéoporose, rupture tendineuse.
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Fréquent</i> : pollakiurie; <i>Peu fréquent</i> : insuffisance rénale.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : fatigue, asthénie, œdème (y compris œdème périphérique et facial); <i>Fréquent</i> : douleurs, inflammation des muqueuses, pyrexie, frissons, malaise; <i>Fréquence indéterminée</i> : retard de cicatrisation.
Investigations	<i>Fréquent</i> : diminution du poids, augmentation du poids.

Description de certains effets indésirables

Avant d'utiliser Neofordex en association avec un autre médicament, il convient de consulter le résumé des caractéristiques du produit de ce médicament.

Le taux d'incidence de certains effets indésirables varie en fonction de l'association thérapeutique utilisée.

L'association de lénalidomide et de dexaméthasone chez les patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire est associée à une incidence plus élevée de neutropénie de grade 4 (5,1 % des patients sous lénalidomide/dexaméthasone contre 0,6 % des patients sous placebo/dexaméthasone). Des épisodes neutropéniques fébriles de grade 4 ont plus rarement été observés (0,6 % des patients sous lénalidomide/dexaméthasone contre 0,0 % des patients sous placebo/dexaméthasone). Une incidence similaire de neutropénie de haut grade a été signalée chez des patients récemment diagnostiqués traités par l'association de lénalidomide et de dexaméthasone.

Une neutropénie s'est produite chez 45,3 % des patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu de faibles doses de dexaméthasone plus pomalidomide (Pom + LD-Dex) et chez 19,5% des patients ayant reçu de fortes doses de dexaméthasone (HD-Dex). La neutropénie était de Grade 3 ou 4 chez 41,7 % des patients ayant reçu Pom + LD-Dex contre 14,8 % des patients ayant reçu HD-Dex. Chez les patients traités par Pom + LD-Dex, la neutropénie n'a été que rarement grave (2,0 % des patients), n'a pas conduit à l'arrêt du traitement et a été associée à une interruption du traitement chez 21,0 % des patients et à une réduction de la dose chez 7,7 % des patients. Une neutropénie fébrile (NF) a été observée chez 6,7 % des patients ayant reçu Pom + LD-De et chez aucun patient ayant reçu HD-Dex. Toutes les neutropénies observées

étaient de Grade 3 ou 4. La NF a été considérée comme grave chez 4,0 % des patients. La NF a été associée à une interruption de l'administration chez 3,7 % des patients et à une réduction de la dose chez 1,3 % des patients et à aucun arrêt du traitement.

La combinaison du lénalidomide et de la dexaméthasone chez les patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire est associée à une incidence plus élevée de thrombocytopénies de grade 3 et de grade 4 (9,9 % et 1,4 %, respectivement, chez les patients traités par lénalidomide/dexaméthasone contre 2,3 % et 0,0 % chez les patients traités par placebo/dexaméthasone). Une incidence similaire de thrombocytopénie de haut grade a été signalée chez des patients récemment diagnostiqués traités par l'association de lénalidomide et de dexaméthasone. Une thrombocytopénie est apparue chez 27,0 % des patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu Pom + LD-Dex, et 26,8 % des patients ayant reçu HD-Dex. La thrombocytopénie était de Grade 3 ou 4 chez 20,7 % des patients ayant reçu Pom + LD-Dex et chez 24,2 % des patients ayant reçu HD-Dex. Chez les patients ayant reçu Pom + LD-Dex, la thrombocytopénie a été grave chez 1,7 % des patients, a conduit à une réduction de la dose chez 6,3 % des patients, à une interruption de l'administration chez 8 % des patients et à un arrêt du traitement chez 0,7 % des patients.

La combinaison de lénalidomide, de thalidomide ou de pomalidomide avec la dexaméthasone est associée à un risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez les patients présentant un myélome multiple (voir section 4.5). L'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou des antécédents de thrombose veineuse profonde peuvent aussi accroître le risque de thrombose chez ces patients.

Des réactions neuropathiques périphériques de bas grade, principalement une paresthésie de grade 1, peuvent être observées avec la dexaméthasone seule chez jusqu'à 34 % des patients présentant un myélome multiple récemment diagnostiqués. Toutefois, l'incidence ainsi que la gravité de la neuropathie périphérique augmentent en cas d'administration concomitante de bortézomib ou de thalidomide. Dans une étude, 10,7 % des patients traités par thalidomide plus dexaméthasone ont présenté des réactions neuropathiques de grade 3/4, contre 0,9 % des patients traités par la dexaméthasone seule.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

La toxicité aiguë de la dexaméthasone est faible et des effets toxiques ont rarement été observés après un surdosage aigu. Il n'existe aucun antidote et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: corticostéroïdes à usage systémique, glucocorticoïdes. Code ATC: H02AB02

Mécanisme d'action

La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse, associant d'importants effets anti-inflammatoires à une faible activité minéralocorticoïde. À forte dose (par exemple 40 mg), elle diminue la réponse immunitaire.

Il a été montré que la dexaméthasone induit la mort des cellules (apoptose) du myélome multiple par régulation négative de l'activité du facteur de transcription nucléaire NF- κ B et activation de la caspase-9 par l'intermédiaire d'un second activateur de libération de la caspase dérivé des mitochondries (Smac; un facteur apoptogène). Une exposition prolongée a été nécessaire pour obtenir des niveaux maximums de marqueurs apoptotiques en même temps qu'une activation accrue de la caspase-3 et une fragmentation de l'ADN. La

dexaméthasone entraînait également une sous-expression des gènes anti-apoptotiques et une augmentation des niveaux de protéine I κ B- α .

L'activité apoptotique de la dexaméthasone est augmentée par son association avec la thalidomide ou ses analogues et avec un inhibiteur du protéasome (par exemple le bortézomib).

Le myélome multiple est une maladie hématologique évolutive rare. Il se caractérise par un nombre excessif de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse et une surproduction d'immunoglobulines monoclonales entières (IgG, IgA, IgD, ou IgE) ou de protéine de Bence-Jones uniquement (chaînes légères κ et λ d'immunoglobuline monoclonale libres).

Efficacité et sécurité clinique

Aucune étude d'efficacité et de sécurité clinique n'a été réalisée concernant l'utilisation de Neofordex dans le traitement du myélome multiple.

L'efficacité et la sécurité des polythérapies incluant la dexaméthasone dans le myélome multiple ont été confirmées dans de nombreuses études cliniques chez des patients récemment diagnostiqués et chez des patients atteints d'un myélome en rechute ou réfractaire. Les populations de patients étudiées couvraient un large éventail d'âges, et incluaient des patients considérés comme éligibles ou non à une greffe autologue de cellules souches. La dexaméthasone orale à forte dose (40 mg ou 20 mg) a été étudiée dans le traitement du myélome multiple en association avec la chimiothérapie dans le cadre du protocole VAD (vincristine, adriamycine/doxorubicine et dexaméthasone), ou en association avec de nouveaux agents thérapeutiques, notamment la thalidomide et ses analogues ainsi que des inhibiteurs du protéasome. Dans des études contrôlées, la polythérapie associant la dexaméthasone a systématiquement donné de meilleurs résultats en termes de survie et de réponse que la dexaméthasone en monothérapie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Neofordex dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du myélome multiple (voir section 4.2 pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale de Neofordex, les concentrations plasmatiques maximales de dexaméthasone sont atteintes à un temps médian de trois heures. La biodisponibilité de la dexaméthasone est d'environ 80 %. Il existe une relation linéaire entre la dose administrée et la dose biodisponible.

La dexaméthasone est transportée par la glycoprotéine P (également dénommée MDR1). D'autres transporteurs MDR peuvent également jouer un rôle dans le transport de la dexaméthasone.

Distribution

La dexaméthasone se lie aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, jusqu'à 80 % environ, selon la dose administrée. Dans les posologies très élevées, la majeure partie de la dexaméthasone circule librement dans le sang. Le volume de distribution de la dexaméthasone est d'environ 1 litre/kg. La dexaméthasone franchit à la fois la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire; et passe dans le lait maternel.

Biotransformation

Une faible partie de la dexaméthasone administrée est excrétée sous forme inchangée par les reins. La majeure partie subit chez l'homme une hydrogénation ou une hydroxylation, les principaux métabolites étant l'hydroxy-6-dexaméthasone et la dihydro-20-dexaméthasone. 30 à 40 % sont conjugués à l'acide glucuronique ou sulfatés dans le foie humain et sont excrétés sous cette forme dans l'urine. La dexaméthasone est

métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). D'autres isoenzymes du cytochrome P450 peuvent également jouer un rôle dans la biotransformation de la dexaméthasone.

Élimination

La demi-vie plasmatique de la dexaméthasone est d'environ 250 minutes.

Groupes de patients spécifiques

Aucune donnée n'est disponible sur la biotransformation de la dexaméthasone chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

Le tabagisme n'a aucune influence sur la pharmacocinétique de la dexaméthasone. Aucune différence de pharmacocinétique de la dexaméthasone n'a été observée entre les sujets d'origine européenne et ceux d'origine asiatique (Indonésie et Japon).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les glucocorticoïdes n'ont qu'une très faible toxicité aiguë. Aucune donnée n'est disponible sur la toxicité chronique et la cancérogénicité. Les résultats des études de génotoxicité se sont avérés artéfactuels. Des études de toxicité sur la reproduction menées chez la souris, le rat, le hamster, le lapin et le chien ont montré que la dexaméthasone provoque des malformations embryo-fœtales telles qu'une augmentation des fentes palatines et des malformations du squelette; une diminution du poids du thymus, de la rate et des surrénales; des anomalies pulmonaires, hépatiques et rénales; et une inhibition de la croissance. L'évaluation du développement postnatal de la progéniture d'animaux traités avant la naissance a mis en évidence une diminution de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline, des modifications du comportement et une diminution du poids du cerveau et du poids corporel. Chez les mâles, la fertilité peut être diminuée en raison de l'apoptose des cellules germinales et d'anomalies de la spermatogenèse. Les données relatives à la fertilité chez les femelles sont contradictoires.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydrate
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Silice anhydre colloïdale

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 x 1 comprimés sous plaquette unitaire perforée en OPA/Aluminium /PVC-Aluminium.

Présentation 10 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Conseiller aux patients de ne pas jeter les comprimés inutilisés avec les ordures ménagères ou au tout-à-l'égout.

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

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

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

EU/1/15/1053/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16 mars 2016
Date du dernier renouvellement: 9 décembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale (voir Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis:

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neofordex 40 mg comprimés
dexaméthasone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient de l'acétate de dexaméthasone, équivalant à 40 mg de dexaméthasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus de détails.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 x 1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

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

EU/1/15/1053/001

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neofordex

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neofordex, 40 mg comprimé
dexaméthasone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

THERAVIA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Neofordex 40 mg comprimé dexaméthasone

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

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

Que contient cette notice?

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

1. Qu'est-ce que Neofordex et dans quel cas est-il utilisé?

Neofordex est un médicament qui contient une substance active, la dexaméthasone. La dexaméthasone fait partie d'un type d'hormones appelées «glucocorticoïdes», et parfois «corticoïdes» ou «corticostéroïdes». Elle exerce divers effets parmi lesquels des effets sur les globules blancs qui constituent une partie du système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme). La dexaméthasone est similaire aux glucocorticoïdes qui sont naturellement produits dans le corps.

Neofordex est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un myélome multiple, un cancer du sang touchant les globules blancs qui produisent les anticorps. Neofordex sera donné en association avec d'autres médicaments permettant de traiter le myélome multiple. Ils agissent ensemble en détruisant les globules blancs cancéreux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Neofordex?

Ne prenez jamais Neofordex

- si vous êtes allergique à la dexaméthasone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous avez une infection virale, notamment hépatite virale, herpès, varicelle ou zona;
- si vous souffrez d'une maladie psychiatrique non traitée.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien, infirmier/ère avant de prendre Neofordex, en particulier si vous prenez d'autres médicaments.

Risque d'infection

Le traitement par Neofordex (corticostéroïdes à forte dose) peut diminuer la capacité de votre organisme à combattre les infections (tout particulièrement les infections causées par des bactéries, des levures et/ou des parasites). Cela peut parfois conduire à des infections dues à des germes rarement à l'origine d'infections dans des circonstances normales (appelées infections opportunistes). Si vous contractez une infection de quelque

sorte que ce soit pendant votre traitement avec ce médicament, consultez immédiatement votre médecin. Ceci est d'autant plus important si vous remarquez des signes de pneumonie: toux, fièvre, essoufflement et douleur thoracique. Vous pouvez également vous sentir confus, en particulier si vous êtes âgé. Vous devez également prévenir votre médecin si vous avez eu la tuberculose ou si vous avez séjourné dans des régions où les infections parasitaires par des vers ronds sont fréquentes.

Note: pendant toute la période où vous prenez Neofordex, il est important que vous évitiez tout contact avec des personnes souffrant de la varicelle, de la rougeole ou d'un zona. Si vous pensez avoir été en contact avec une personne souffrant d'une de ces affections, vous devez en informer votre médecin immédiatement.

Troubles psychiatriques

Le traitement par des corticostéroïdes à forte dose, parmi lesquels la dexaméthasone peut provoquer des problèmes psychologiques qui peuvent parfois être graves. Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Neofordex si vous-même ou un membre de votre famille proche avez souffert, ou souffrez actuellement, d'une dépression sévère ou d'accès maniaques. Cela est particulièrement important si vous vous sentez déprimé ou si vous songez au suicide. L'insomnie peut être minimisée par la prise de Neofordex le matin.

Syndrome de lyse tumorale

Vous devez informer votre médecin si vous ressentez des symptômes du syndrome de lyse tumorale tels que des crampes musculaires, une faiblesse musculaire, une confusion, une perte ou des troubles de la vision et un essoufflement

Traitement au long cours

Au cours de votre traitement par ce médicament, il est important d'avoir une alimentation équilibrée (pauvre en sucre et en sel, mais riche en protéines). La rétention d'eau et de sodium est un effet secondaire courant qui peut entraîner de l'hypertension.

Votre médecin vous renseignera sur le régime alimentaire qui vous convient, et pourra vous prescrire des compléments à base de potassium, de calcium ou de vitamine D.

Un traitement par des glucocorticoïdes tels que la dexaméthasone peut réduire l'efficacité des traitements contre le diabète ou l'hypertension. La dose de ces médicaments sera éventuellement augmentée par votre médecin.

Hématologie

Si vous avez déjà eu des caillots sanguins, vous devez en informer votre médecin avant de prendre Neofordex. L'association de la dexaméthasone avec la thalidomide, le légalinomide ou le pomalinomide (médicaments pour le traitement du myélome multiple) augmente le risque de formation de caillots sanguins dans les veines et les artères. Vous devez immédiatement prévenir votre médecin si vous ressentez un essoufflement, des douleurs thoraciques ou un gonflement des bras ou des jambes.

L'association de la dexaméthasone avec le légalinomide ou le pomalidomide peut faire baisser le nombre normal de vos globules blancs (cellules sanguines qui aident à combattre les infections) et/ou de vos plaquettes (qui aident à prévenir les saignements). Votre médecin vous prescrira les analyses de sang appropriées avant et pendant le traitement.

Crise liée à la présence de phéochromocytome

Le traitement par ce médicament peut déclencher une crise liée à la présence de phéochromocytome dont l'issue peut être fatale. Le phéochromocytome est une tumeur rare des glandes surrénales. La crise peut se manifester par les symptômes suivants : maux de tête, sudations, palpitations et hypertension. Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes.

Troubles de la vision

Le traitement par ce médicament peut provoquer une chorioretinopathie séreuse centrale, une affection des yeux qui provoque une vision brouillée ou déformée. Elle touche habituellement un des deux yeux. Si vous remarquez une vision brouillée ou déformée qui dure pendant plusieurs jours, veuillez contacter votre médecin.

Tendinite

Le traitement par ce médicament peut provoquer une inflammation des tendons. Dans des cas extrêmement rares, il peut se produire une rupture de tendon. Ce risque est accru en cas de traitement par certains antibiotiques et en cas de problèmes rénaux. Contactez votre médecin si vous remarquez que vos articulations ou vos tendons sont douloureux, raides ou gonflés.

Prévenez votre médecin, votre dentiste ou toute personne susceptible de vous prescrire un traitement, que vous prenez ou avez récemment pris de la dexaméthasone (voir rubrique « Autres médicaments et Neofordex »).

Si vous tombez malade ou si vous êtes impliqué dans un accident, ou si vous avez besoin d'une intervention chirurgicale (même chez le dentiste) ou d'une vaccination (une dose élevée de glucocorticoïdes peut diminuer l'efficacité des vaccins de type «virus vivant»), vous devez informer le médecin qui vous traite que vous prenez ou avez récemment pris des corticoïdes à forte dose.

Si votre état nécessite des analyses (en particulier pour le dépistage d'infections), vous devez faire savoir à la personne effectuant les analyses que la dexaméthasone peut interférer avec les résultats.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Neofordex si:

- vous avez une maladie du foie ou des reins,
- si vous avez une maladie cardiaque ou vous avez récemment eu une crise cardiaque,
- si vous avez une tension artérielle élevée, vous avez un taux élevé de cholestérol, ou si vous fumez,
- si vous avez du diabète ou il y a des antécédents de diabète dans votre famille,
- si vous avez de l'ostéoporose, en particulier si vous êtes une femme ménopausée,
- si vous avez un glaucome (pression accrue dans l'œil) ou il y a des antécédents de glaucome dans votre famille,
- si vous souffrez de myasthénie grave (une affection des muscles), d'une inflammation d'un tendon (tendinite)
- si vous avez un ulcère peptique (ulcère dans votre estomac ou duodénum), ou des antécédents d'ulcères peptiques, de saignements ou de perforations gastriques,
- si vous présentez une inflammation du côlon, une diverticulite, ou avez récemment été opéré de l'intestin,
- si vous avez un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales) ou en cas de suspicion de phéochromocytome.

Votre médecin vous examinera plus attentivement si vous présentez l'un des problèmes de santé susmentionnés.

Personnes âgées

Si vous êtes âgé(e), certains des effets indésirables de Neofordex peuvent être plus graves, notamment l'amincissement des os (ostéoporose), l'élévation de la tension artérielle, la baisse du taux de potassium, le diabète, la sensibilité aux infections et l'amincissement de la peau. Votre médecin devra vous surveiller plus étroitement.

Enfants et adolescents

Les enfants ne développent pas de myélome multiple. Ce médicament ne doit pas être administré à des enfants (c'est-à-dire quiconque âgé de moins de 18 ans).

Autres médicaments et Neofordex

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

Vous devez lire les notices de tous les médicaments que vous prenez en association avec Neofordex pour avoir des informations concernant ces médicaments avant de commencer le traitement par Neofordex. Lorsque la thalidomide, le lénalidomide ou le pomalidomide est utilisé, une attention particulière est nécessaire concernant les obligations liées aux tests de grossesse et aux mesures de prévention des grossesses.

Consultez votre médecin, avant de prendre Neofordex, si vous prenez l'un des médicaments suivants:

Les associations avec les médicaments suivants doivent être évitées

- Acide acétylsalicylique, une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre, susceptible d'accroître le risque de saignement);
-
- Vous devez également prévenir votre médecin si vous avez récemment été vacciné ou si vous planifiez de l'être (voir rubrique «Avertissements et précautions»).

Les associations avec les médicaments suivants nécessitent des précautions particulières

- Médicaments qui diminuent les taux de potassium dans le sang: par exemple certains diurétiques ou laxatifs, amphotéricine B en injection, tétracosactide, en raison du risque de baisse du taux de potassium. Votre médecin devra surveiller le taux de potassium;
- Médicaments susceptibles d'accroître le risque d'anomalie du rythme cardiaque (comme certains médicaments utilisés dans le traitement des cardiopathies, par ex. digitaline), car un faible taux de potassium accroît le risque d'anomalie du rythme cardiaque;
- Médicaments pour le traitement de l'hypertension car leur efficacité peut être réduite. Votre médecin devra ajuster la dose du traitement antihypertenseur;
- Médicaments pour traiter l'anémie, comme l'érythropoïétine (EPO) ou autres médicaments comme les traitements hormonaux de substitution, qui peuvent accroître le risque de formation de caillots sanguins (voir rubriques «Avertissements et précautions» et «Effets indésirables»);
- Médicaments pour traiter la douleur, les inflammations et la fièvre (anti-inflammatoires non stéroïdiens): par ex. ibuprofène, naproxène, diclofénac, méloxicam et autres, car ils peuvent accroître le risque de saignements ou de plaies ouvertes dans l'estomac;
- Médicaments pour le traitement du diabète, car Neofordex peut modifier la glycémie. Il est important de surveiller la glycémie sanguine, en particulier au début du traitement. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose de votre traitement antidiabétique;
- Certains antibiotiques (comme les fluoroquinolones) peuvent accroître le risque de tendinite et, dans certains cas exceptionnels, entraîner une rupture du tendon affecté, en particulier après un traitement longue durée;
- Certains médicaments pour traiter le cancer (en particulier le méthotrexate) peuvent accroître le risque d'infection, de saignement ou d'anémie.

Les médicaments suivants peuvent avoir un impact sur l'efficacité de Neofordex

Ces médicaments peuvent réduire l'efficacité de Neofordex:

- Aminogluthétimide (médicament utilisé pour traiter le syndrome de Cushing ou le cancer du sein);
 - Anticonvulsivants (pour le traitement de l'épilepsie) comme la carbamazépine, la fosphénytoïne, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone;
 - Rifampicine (pour le traitement de la tuberculose);
 - Médicaments pour les maux d'estomacs (par exemple antiacides) et colestyramine (pour abaisser le taux de cholestérol);
- L'administration de ces médicaments et celle de Neofordex doit être espacée d'au moins deux heures ;
- Éphédrine (pour traiter les crises d'asthme ou soulager la congestion nasale).

Ces médicaments peuvent augmenter les effets de Neofordex:

- Aprépitant ou fosaprépitant [pour le traitement des nausées et des vomissements survenant après une intervention chirurgicale ou causés par une chimiothérapie (traitement du cancer)];
- Antibiotiques, contenant des substances actives dont le nom finit par –mycine et antifongiques (pour traiter les infections fongiques) contenant des substances actives dont le nom finit par –conazole; et médicaments anti-VIH contenant des substances actives dont le nom finit par –navir.

Neofordex peut avoir un impact sur les effets de ces médicaments

- Les effets des contraceptifs oraux et des traitements hormonaux de substitution (THS) peuvent être réduits. Des mesures efficaces pour éviter une grossesse doivent être mises en place (voir rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité»);

- L'effet des anticoagulants oraux peut être augmenté, entraînant un risque accru de saignement. Votre médecin devra peut-être surveiller vos paramètres de coagulation sanguine;
- L'effet de certains médicaments pour traiter le cancer (comme le docétaxel et la cyclophosphamide) peut être réduit;
- Les effets du lapatinib (traitement du cancer) sur le foie peuvent être accrus;
- L'effet de la ciclosporine (pour supprimer les réactions immunitaires) peut être réduit. De plus, des épisodes convulsifs ont été signalés dans le cas d'une utilisation concomitante de dexaméthasone et de ciclosporine. L'utilisation concomitante de Neofordex et de ciclosporine doit donc être évitée;
- L'effet du midazolam (utilisé en somnifère et pour le traitement de l'épilepsie) peut être réduit;
- L'effet de l'ivermectine (pour traiter certaines parasitoses) peut être réduit. Le traitement par ivermectine doit donc être terminé avant de prendre Neofordex (voir rubrique «Avertissements et précautions»);
- L'effet de la rifabutine ou de l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose) peut être réduit;
- L'effet de l'indinavir (utilisé dans le traitement du VIH) peut être réduit;
- L'effet de l'érythromycine peut être réduit;

L'effet du praziquantel (pour traiter certaines parasitoses) peut être réduit avec risque d'échec du traitement. La prise des deux médicaments doit être espacée d'au moins une semaine.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant votre traitement par Neofordex, car celui-ci est susceptible de causer des malformations congénitales. Vous et votre partenaire devez utiliser une contraception appropriée. Vous ne devez pas utiliser Neofordex pendant la grossesse, sauf si votre pathologie nécessite un traitement par dexaméthasone. Si vous êtes enceinte ou que vous tombez enceinte pendant le traitement, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel et de ce fait des effets chez les nouveau-nés/nourissons ne peuvent être exclus. Consultez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez de le faire. Votre médecin vous aidera à décider soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Neofordex en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Neofordex influence modérément la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Ne pas conduire ni utiliser d'outils ou de machines, ni réaliser des tâches dangereuses si vous ressentez des effets indésirables, tels que confusion, hallucinations, étourdissements, fatigue, somnolence, évanouissement ou vision trouble.

Neofordex contient du lactose

Neofordex contient du lactose, qui est un sucre. Si votre médecin vous a informé que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre Neofordex.

3. Comment prendre Neofordex?

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

Votre médecin décidera de la dose et vous indiquera à quelle fréquence vous devrez prendre Neofordex. Cela peut varier selon votre pathologie et selon le ou les autre(s) traitement(s) associé(s). La dose recommandée est d'un comprimé à chaque prise. Si vous avez plus de 65 ans et/ou si vous êtes fragile, le médecin peut décider de vous prescrire un autre produit contenant une dose inférieure de dexaméthasone. Ne dépassez pas ou ne prenez pas moins que la dose prescrite. Vous devez prendre ce médicament aux jours appropriés, exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Votre médecin peut changer la dose et la fréquence des prises en fonction de certains paramètres, parmi lesquels les résultats de vos analyses de sang, votre état général, les autres médicaments qui vous ont été prescrits et votre réponse au traitement.

Avalez la dose prescrite d'un comprimé (40 mg) le matin avec un verre d'eau.

Si vous avez des difficultés à sortir le comprimé de la plaquette, demandez à quelqu'un de vous aider. L'insomnie peut être minimisée par la prise de Neofordex le matin.

Si vous avez pris plus de Neofordex que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Neofordex, contactez immédiatement votre médecin ou un hôpital.

Si vous oubliez de prendre Neofordex

Si vous avez oublié de prendre Neofordex à l'heure habituelle et

- si moins de 12 heures se sont écoulées: prenez le comprimé immédiatement;
- si plus de 12 heures se sont écoulées: ne prenez pas le comprimé, mais prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Neofordex

Si vous arrêtez de prendre ce médicament brutalement, vous pouvez ressentir des effets indésirables graves. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop rapidement, votre tension artérielle peut baisser. Vous pouvez également ressentir un «symptôme de sevrage». Ce syndrome peut se traduire par des maux de tête, des problèmes de vision (y compris une douleur ou un gonflement dans l'œil), des nausées ou des vomissements, de la fièvre, des douleurs dans les muscles et les articulations, un gonflement à l'intérieur du nez, une perte de poids, des démangeaisons de la peau et une conjonctivite. Si vous devez arrêter le traitement, suivez les conseils de votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques éventuels et les bénéfices de votre traitement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés suite à la prise de dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple et pour le traitement d'autres maladies. Dans certains cas, l'association de plusieurs médicaments peut augmenter les effets indésirables de l'un ou l'autre de ces médicaments pris séparément.

Neofordex peut provoquer des problèmes de santé mentale graves. Ceux-ci sont courants (ils peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10) et peuvent se manifester comme suit:

- se sentir déprimé (notamment penser au suicide)
- se sentir exalté (épisode maniaque), très content (euphorie) ou d'humeur changeante,
- se sentir angoissé, avoir du mal à se concentrer et perdre la mémoire,
- ressentir, voir ou entendre des choses qui n'existent pas ou croire en des choses qui ne sont pas réelles, avoir des idées noires, changer votre façon d'agir.

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.

D'autres effets indésirables possibles sont les suivants:

Très fréquents: peuvent toucher plus d'une personne sur 10

- augmentation de la glycémie (hyperglycémie);
- constipation;
- troubles du sommeil (insomnie);

- crampes musculaires, faiblesse musculaire;
- fatigue, faiblesse physique, gonflement du corps et du visage.

Fréquents: peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10

- infections bactériennes, virales ou fongiques, y compris pneumonie, zona, infections du nez, de la bouche, des amygdales ou de la gorge, bronchite, herpès, infection urinaire, candidose;
- diminution du nombre de globules rouges ou de globules blancs et/ou du nombre de plaquettes, ou augmentation du nombre de globules blancs, diminution des taux de potassium ou d'albumine (une protéine) dans le sang, augmentation des taux d'acide urique dans le sang, modifications du bilan hépatique;
- syndrome de Cushing, c'est-à-dire gain de poids du tronc et du visage, transpiration excessive, apparition de vergetures, vaisseaux capillaires (petits vaisseaux sanguins) gonflés visibles et sécheresse de la peau, augmentation de la pilosité du visage (notamment chez les femmes) et éclaircissement de la chevelure;
- développement d'un diabète, perte ou augmentation d'appétit, gain de poids ou perte de poids, rétention d'eau;
- agressivité, confusion, irritabilité, nervosité, agitation, troubles de l'humeur;
- sensibilité, engourdissement, sensation de picotement ou de brûlure sur la peau, ou douleur aux mains ou aux pieds, dues à des lésions des nerfs, étourdissements, tremblements, maux de tête, perte ou modification du goût;
- cataracte, vision trouble;
- fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, tension artérielle trop élevée ou trop basse, formation de caillots sanguins qui peuvent boucher les vaisseaux sanguins (par exemple dans les jambes ou les poumons), gonflement des bras ou des jambes, rougissement de la peau du visage ou du corps;
- toux, difficultés à respirer, difficultés à parler, mal à la gorge ou dans la bouche, enrouement, bouche sèche, hoquet, inflammation des muqueuses;
- vomissements, nausée, diarrhée, indigestion, ballonnements, estomac gonflé et/ou douloureux;
- éruptions, démangeaisons, rougeur de la peau, transpiration excessive (hyperhydrose), sécheresse cutanée, perte de cheveux (alopécie);
- perte de masse musculaire, douleur au niveau des muscles, des articulations, des os ou des membres;
- mictions fréquentes;
- douleur, fièvre, frissons, évanouissement, vertiges, épuisement, somnolence, altération du sens de l'équilibre.

Peu fréquents: peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100

- fièvre due à un manque d'un certain type de globules blancs, manque de tous les types de globules rouges, diminution de la coagulation sanguine;
- insuffisance de la glande thyroïde qui n'arrive pas à produire des quantités normales d'hormones (hypothyroïdie);
- manque d'eau dans le corps (déshydratation), avec sensation de soif ou maux de tête, diminution des taux de magnésium ou de calcium dans le sang;
- sautes d'humeur, hallucinations;
- accident vasculaire cérébral, manque de coordination et difficulté à se mouvoir, évanouissement;
- inflammation de l'œil et/ou des paupières, larmolement accru;
- crise cardiaque, battements cardiaques anormalement lents;
- urticaire;
- insuffisance rénale.

Inconnu: la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- infection, inflammation de l'ensemble de l'organisme due à une infection (septicémie);
- incapacité du corps à répondre normalement à un stress sévère tel qu'accidents, chirurgie ou maladie, en raison d'un dysfonctionnement des glandes surrénales, maux de tête intenses inhabituels avec troubles visuels liés à l'arrêt du traitement, irrégularité des cycles menstruels chez les femmes, pilosité excessive (hirsutisme);
- besoin accru de médicaments antidiabétiques, déséquilibre en sel, perte de potassium due à des faibles taux de dioxyde de carbone (une affection appelée alcalose métabolique);
- crises d'épilepsie;
- augmentation de la pression dans l'œil, y compris glaucome, troubles choroïdes et rétinien (choriorétinopathie);

- incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang dans le corps (insuffisance cardiaque);
- ulcères, perforations et/ou saignements dans l'œsophage (gorge), l'estomac ou l'intestin, pancréas enflammé (ce qui peut se traduire par des douleurs dans le dos et l'abdomen);
- ralentissement de la vitesse de cicatrisation, acné, amincissement de la peau, ecchymoses, coloration anormale rouge ou violette de la peau (purpura);
- amincissement des os avec risque accru de fracture, maladie osseuse, rupture de tendon.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Neofordex?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des défauts, ou des signes de détérioration des comprimés ou de l'emballage.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver les comprimés dans l'emballage de la plaquette jusqu'à leur prise. Si vous utilisez un pilulier, employez la perforation pour séparer les comprimés individuels de la plaquette sans ouvrir le conditionnement.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Neofordex

- La substance active est la dexaméthasone. Chaque comprimé contient de l'acétate de dexaméthasone, équivalant à 40 mg de dexaméthasone.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium et la silice anhydre colloïdale (voir rubrique 2).

Comment se présente Neofordex et contenu de l'emballage extérieur

Chaque comprimé est blanc, de forme oblongue, avec la mention « 40 mg » gravée sur un côté.

Chaque boîte contient 10 x 1 comprimés sous plaquette unitaire perforée en OPA/Aluminium /PVC-Aluminium.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

RAFARM AEBE
Τηλ: + 302 106776550

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

THERAVIA
Tel.: +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

Latvija

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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