

**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, équivalent à 40 mg de dexaméthasone.

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 98,1 mg de lactose (sous forme de monohydrate).  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimé blanc, oblong (11 mm x 5,5 mm) avec une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé pour l'administration d'une dose de 20 mg (voir rubrique 4.2).

## 4. DONNÉES 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.

#### *Personnes âgées*

Chez les patients âgés et/ou fragiles, la dose quotidienne peut être réduite à 20 mg de dexaméthasone, selon le schéma thérapeutique approprié.

#### *Insuffisance hépatique ou rénale*

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

### *Population pédiatrique*

Il n'y a 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.

Les comprimés peuvent être rompus en deux moitiés égales au moyen de la barre de sécabilité pour obtenir la dose de 20 mg. **En raison de potentiels problèmes de stabilité touchant les demi-comprimés conservés après division, les demi-comprimés qui n'ont pas immédiatement été pris doivent être jetés** conformément aux précautions en vigueur en matière de protection de l'environnement (voir aussi rubrique 6.4).

### **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 Neofordex 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**

Neofordex 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 Neofordex 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.

Neofordex ne doit pas être utilisé 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.

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.

#### Affections gastro-intestinales

En cas d'ulcère gastrique ou duodéal 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 duodéal, 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.

### 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.

### 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.

### 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.

#### 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  $\geq 1$  g par prise ou 3 g par jour, en raison d'un risque accru de saignements. Aux doses  $\geq 500$  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.

*Associations nécessitant des précautions en raison de problèmes de sécurité:*

- Avec les hypokaliémisants: il s'agit des diurétiques hypokaliémisants, 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 données sont fondées sur l'expérience et sur des études cliniques menées chez des patients souffrant de myélome multiple chez lesquels la dexaméthasone a été utilisée en monothérapie ou en association avec un placebo. 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).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
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-Dex 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- $\kappa$ 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 $\kappa$ B- $\alpha$ .

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  $\kappa$  et  $\lambda$  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 spermatogénèse. 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 aucune précaution particulière de conservation.

Les comprimés doivent être conservés dans la plaquette jusqu'à l'administration. Les comprimés individuels, dans un conditionnement intact, doivent être détachés de la plaquette à l'aide de la perforation, pour être utilisés, par exemple, dans des dispositifs d'aide à l'observance multi-compartiments. Les demi-comprimés qui ne sont pas pris immédiatement doivent être éliminés (voir rubrique 6.6).

## **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**

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

## **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

## **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

Amatsi  
17, Parc des Vautes  
34980 Saint-Gély-du-Fesc  
France

Ou

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **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 (PSUR)**

Les exigences en matière de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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 toutes les mises à jour ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **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 réalisera les activités 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 sera 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.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Sans objet

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Sans objet

**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**

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

**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**

Médicament soumis à prescription médicale.

**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: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}

**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**

Laboratoires CTRS

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**