

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Neofordex 40 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller dexametasonacetat, motsvarande 40 mg dexametason.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 98,1 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, avlång (11 mm × 5,5 mm) tablett präglad med "40 mg" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Neofordex är avsett för vuxna för behandling av symtomatiskt multipelt myelom i kombination med andra läkemedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling måste inledas och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

Dosering

Dosen och administreringsfrekvensen varierar med behandlingsprotokollet och den eller de tillhörande behandlingarna. Administreringen av Neofordex ska följa anvisningarna för administrering av dexametason när de finns beskrivna i produktresumén till den eller de tillhörande behandlingarna. Om så inte är fallet ska lokala eller internationella protokoll och riktlinjer för behandling följas. Förskrivande läkare ska noga utvärdera vilken dos dexametason som ska användas, med hänsyn tagen till patientens tillstånd och sjukdomsstatus.

Den vanliga doseringen av dexametason är 40 mg en gång per administreringsdag.

Vid slutet av behandlingen med dexametason ska dosen stegvis reduceras fram till dess att den satts ut helt.

Glömd dos

Tabletten ska tas omedelbart om det gått mindre än 12 timmar sedan dosen skulle ha tagits.

Nästa tablett ska tas vid den vanliga tiden om det gått mer än 12 timmar sedan tabletten skulle ha tagits.

Vid glömd dos får en dubbel dos inte tas.

Särskilda populationer

Äldre

Hos äldre och/eller sköra patienter, där dosen måste reduceras, kan man besluta att förskriva ett annat läkemedel som innehåller en lägre dos dexametason, i enlighet med ett lämpligt behandlingsschema.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion behöver lämplig övervakning ska doseras med försiktighet eftersom det inte finns data för denna patientpopulation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kräver lämplig monitorering (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Neofordex för en pediatrisk population förindikationen multipelt myelom.

Administreringssätt

Oral användning.

För att minimera sömnlöshet ska tabletten helst tas på morgonen.

Tabletter ska förvaras i blisterförpackningen fram till administrering . Enskilda tabletter i obruten förpackning kan avskiljas från blistret med hjälp av perforeringen, t.ex. för användning i dosetter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv viral sjukdom (i synnerhet viral hepatit, herpes, vattkoppor, bältros).

Okontrollerad psykos.

Se produktresumén avseende ytterligare kontraindikationer när dexametason ges i kombination med andra läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Dexametason är en glukokortikoid i högdosform. Detta bör beaktas vid övervakningen av patienten. Nyttan av behandling med dexametason ska vägas noga och kontinuerligt mot faktiska och potentiella risker.

Infektionsrisk

Behandling med dexametason i hög dos ökar risken för att utveckla allvarliga infektioner, särskilt till följd av bakterier, jästsvampar och/eller parasiter. Sådana infektioner kan även orsakas av mikroorganismer som sällan ger upphov till sjukdomar under normala förhållanden (opportunistiska infektioner). Tecken på en infektion under utveckling kan maskeras av behandling med dexametason.

Innan behandlingen påbörjas ska alla källor till infektion, särskilt tuberkulos, avlägsnas. Under behandlingen ska patienterna noga övervakas med avseende på infektioner. Pneumoni uppträder

särskilt ofta. Patienterna bör informeras om tecken och symtom på pneumoni och få rådet att söka läkarhjälp om dessa skulle uppstå. Vid aktiv infektionssjukdom måste lämplig behandling mot infektioner ingå i behandlingen med dexametason.

Vid tidigare tuberkulos med större radiologiska följdverkningar eller om det inte är säkert att en fullständig, sex månader lång behandlingskur med rifampicin har genomförts, måste en profylaktisk behandling mot tuberkulos sättas in.

Det finns risk för allvarlig strongyloidiasis. Patienter från endemiska områden (tropiska och subtropiska regioner, Sydeuropa) bör få sin avföring undersökt och, vid behov, parasiten eliminerad innan behandling med dexametason inleds.

Vissa virala sjukdomar (vattkoppor, mässling) kan förvärras hos patienter som får glukokortikoidbehandling eller som fått glukokortikoidbehandling inom de senaste tre månaderna. Patienter måste undvika kontakt med personer som har vattkoppor eller mässling. Patienter med nedsatt immunförsvar som inte tidigare haft vattkoppor eller mässling är särskilt i riskzonen. Om dessa patienter haft kontakt med personer med vattkoppor eller mässling måste lämplig förebyggande behandling med intravenöst normalt immunglobulin eller passiv immunisering med varicella zoster immunglobulin (VZIG) inledas. Exponerade patienter bör få rådet att omedelbart söka läkarhjälp.

Vaccinationer

Dexametason får inte användas samtidigt med levande, försvagade vacciner (se avsnitt 4.5). Vaccinationer med

inaktiverade vacciner är vanligtvis möjligt. Immunsvaret och därmed vaccinationens effekt kan dock minskas genom höga glukokortikoiddoser.

Påverkan på laborietester

Dexametason kan hämma hudreaktion vid allergitestning. Det kan även påverka nitroblå tetrazolium (NBT)-testet för bakterieinfektioner och ge upphov till falska negativa resultat.

Psykiska störningar

Patienter och/eller vårdare bör varnas om att potentiellt allvarliga psykiska biverkningar kan uppträda med systemiska steroider (se avsnitt 4.8). Symtomen uppstår vanligtvis några dagar eller veckor efter inledningen av behandlingen. Riskerna kan vara högre med höga doser (se även avsnitt 4.5 vad gäller farmakokinetiska interaktioner som kan öka risken för biverkningar), men dosnivåerna gör det inte möjligt att förutse debut, typ, allvarlighetsgrad eller duration av biverkningarna. De flesta biverkningar går tillbaka antingen efter dosreducering eller utsättning, även om det kan krävas särskild behandling. Patienter/vårdare bör uppmuntras att söka läkarhjälp om oroväckande psykologiska symtom utvecklas, särskilt om depression eller självmordstankar misstänks. Patienter/vårdare bör även uppmärksamma möjliga psykiska störningar som kan uppstå antingen under eller omedelbart efter en stegvis dosreducering/utsättning av systemiska steroider, även om dessa biverkningar är sällsynta.

Särskild försiktighet krävs när användning av systemiska kortikosteroider övervägs hos patienter med befintlig eller tidigare förekomst av allvarliga affektiva störningar hos patienterna själva eller hos släktingar av första graden. Dessa skulle innefatta depressiv eller manodepressiv sjukdom och tidigare steroidpsykos.

Sömnlöshet kan minimeras om Neofordex administreras på morgonen.

Tumörlyssyndrom

Efter marknadsintroduktionen har tumörlyssyndrom rapporterats hos patienter med hematologiska maligniteter efter användning av dexametason ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för tumörlyssyndrom, t.ex. patienter med hög celldelningsfrekvens, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel ska följas upp noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Magtarmkanalen

Behandling av aktivt magsår eller duodenalsår bör inledas innan behandlingen med kortikosteroider inleds. Lämplig profylaxbehandling bör övervägas för patienter med tidigare förekomst av, eller riskfaktorer för, magsår eller duodenalsår, blödning eller perforation. Patienterna bör övervakas kliniskt, däribland genom endoskopi.

Ögon

Systemisk behandling med glukokortikoider kan inducera korioretinopati, vilket kan leda till nedsatt syn inklusive synförlust.

Längre tids användning av kortikosteroider kan ge upphov till subkapsulära katarakter, glaukom med möjlig skada på synnerverna, och kan öka förekomsten av sekundära ögoninfektioner till följd av svampar eller virus. Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med glaukom (eller förekomst av glaukom i familjen) liksom vid behandling av patienter med okulär herpes simplex, på grund av möjlig korneal perforation.

Tendonit

Kortikosteroider kan främja utvecklingen av tendonit och, i mycket sällsynta fall, göra att den påverkade senan brister. Denna risk förhöjs av samtidig användning av fluorokinoloner och hos dialysbehandlade patienter med sekundär hyperparatyreoidism eller efter njurtransplantation.

Feokromocytomrelaterad kris

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierat feokromocytom efter en noggrann nytta-riskbedömning.

Äldre

De vanliga biverkningarna av systemiska kortikosteroider kan vara förknippade med allvarligare följder i ålderdomen, i synnerhet

osteoporos, hypertoni, hypokalemi, diabetes, infektionskänslighet och tunn hud. Noggrann klinisk övervakning är nödvändig för att undvika livshotande reaktioner.

Övervakning

Användning av kortikosteroider kräver lämplig övervakning av patienter med ulcerös kolit (till följd av perforationsrisk), aktuella intestinala anastomoser, divertikulit, nyligen genomgången hjärtinfarkt (risk för 5 friväggsruptur i vänster kammare), diabetes mellitus (eller förekomst i familjen), njurinsufficiens, nedsatt leverfunktion, osteoporos och myastenia gravis.

Långvarig behandling

Under behandlingen ska patienterna följa en kost med låga halter av enkla sockerarter och hög proteinhalt på grund av kortikosteroiders hyperglykemiska effekt och stimulering av proteinkatabolismen med negativ kvävebalans.

Vatten- och natriumretention är vanlig och kan leda till hypertoni. Natriumintaget bör reduceras och blodtrycket övervakas. Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, hypertoni eller kronisk hjärtsvikt.

Kaliumnivåer bör övervakas under behandlingen. Kaliumtillskott bör ges, särskilt vid risk för hjärtarytmi eller vid samtidiga hypokalemiska läkemedel.

Behandling med glukokortikoider kan minska effekten av antidiabetika och blodtryckssänkande behandling. Dosen av insulin , orala antidiabetika och blodtryckssänkande läkemedel kanske behöver höjas.

Beroende på behandlingslängden kan kalciummetabolismen vara nedsatt. Halterna av kalcium och vitamin D bör övervakas. Hos patienter som inte redan ordinerats bisfosfonater för multipelt myelom-relaterad bensjukdom bör bisfosfonater övervägas, i synnerhet om riskfaktorer för osteoporos föreligger.

Användning i kombination med annan/andra myelombehandling(ar)

När Neofordex ges i kombination med andra läkemedel är det viktigt att granska produktresuméerna för dessa andra läkemedel innan behandlingen med Neofordex inleds.

När Neofordex används i kombination med kända teratogener (t.ex. talidomid, lenalidomid, pomalidomid, plerixafor), måste särskild uppmärksamhet ägnas åt kraven på graviditetstester och graviditetsprevention (se avsnitt 4.6).

Venös och arteriell tromboembolism

Hos patienter med multipelt myelom är kombination av dexametason med talidomid och dess analoger förenad med en ökad risk för venös tromboembolism (främst djup ventrombos och lungembolism) samt arteriell tromboembolism (främst hjärtinfarkt och cerebrovaskulära händelser) (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Därför bör patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism (inräknat tidigare trombos) noga övervakas. Åtgärder bör vidtas för

att försöka minimera alla modifierbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi). Samtidig administrering av erytropoietiska läkemedel kan även öka trombosrisken hos dessa patienter. Därför bör erytropoietiska läkemedel, eller andra läkemedel som kan öka trombosrisken, såsom substitutionsterapi vid hormonbrist, användas med försiktighet hos patienter med multipelt myelom som får dexametason med talidomid och dess analoger. En hemoglobinnivå över 12 g/dl bör leda till utsättning av erytropoietiska läkemedel.

Patienter och läkare bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på tromboembolism. Patienter bör instrueras att söka läkarhjälp om de utvecklar symtom såsom andfåddhet, bröstsmärta, svullna ben eller armar. Profylaktisk antitrombotisk behandling bör rekommenderas, särskilt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer. Beslutet att vidta antitrombotiska profylaktiska åtgärder bör göras efter noggrann bedömning av en enskild patients bakomliggande riskfaktorer.

Vid all eventuell tromboembolism måste behandlingen avbrytas och standardbehandling med antikoagulantia sättas in. När patienten har stabiliserats på behandling med antikoagulantia och tromboembolismens eventuella komplikationer har övervunnits kan behandling med dexametason och talidomid eller dess analoger åter sättas in vid den ursprungliga dosen efter bedömning av nytta-riskförhållandet. Patienten bör stå kvar på behandling med antikoagulantia under hela behandlingen med dexametason och talidomid eller dess analoger.

Neutropeni och trombocytopeni

Kombinationen av dexametason med lenalidomid hos patienter med multipelt myelom är förenad med en högre incidens av neutropeni av grad 4 (5,1 procent hos patienter som behandlats med lenalidomid/dexametason jämfört med 0,6 procent hos placebo/dexametason-behandlade patienter; se avsnitt 4.8). Episoder av febril neutropeni av grad 4 sågs i sällsynta fall (0,6 procent hos patienter som behandlats med lenalidomid/dexametason jämfört med 0,0 procent hos placebo/dexametason-behandlade patienter; se avsnitt 4.8). Neutropeni var den oftast rapporterade hematologiska biverkning en av grad 3 eller 4 hos patienter med återfall i/refraktärt multipelt myelom som behandlats med kombinationen dexametason och pomalidomid. Patienter bör övervakas avseende hematologiska biverkningar, särskilt neutropeni. Patienter bör få rådet att omedelbart rapportera febrila episoder. Det kan vara nödvändigt att sänka dosen av lenalidomid eller pomalidomid. Vid neutropeni bör läkaren överväga användning av tillväxtfaktorer i patientbehandlingen.

Kombinationen av dexametason med lenalidomid hos patienter med multipelt myelom är förenad med en högre incidens av trombocytopeni av grad 3 och grad 4 (9,9 procent respektive 1,4 procent hos patienter som behandlats med lenalidomid/dexametason jämfört med 2,3 procent och 0,0 procent hos placebo/dexametason-behandlade patienter; se avsnitt 4.8). Trombocytopeni rapporterades också mycket ofta av patienter med återfall i/refraktärt multipelt myelom som behandlats med kombinationen dexametason och pomalidomid. Patienter och läkare bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på blödning, inräknat petekier och epistaxis (näsblödning), särskilt vid samtidig behandling som tenderar att framkalla blödningsepisoder.

Det kan vara nödvändigt att sänka dosen av lenalidomid eller pomalidomid.

För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, inklusive räkning och differentiering av leukocyter, räkning av trombocyter, bestämning av hemoglobin och hematokrit, tas vid baslinjen varje vecka under de första åtta veckorna med dexametason-/lenalidomidbehandling och därefter varje månad.

Laktosintolerans

Neofordex innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Innan Neofordex används i kombination med något annat läkemedel måste produktresumén till det aktuella läkemedlet beaktas.

Farmakodynamiska interaktioner

Följande kombinationer bör undvikas till följd av säkerhetsrisker

- Med acetylsalicylsyra, vid doser ≥ 1 g per dos eller 3 g per dag, på grund av ökad blödningsrisk. Vid doser ≥ 500 mg per dos eller < 3 g per dag krävs försiktighetsåtgärder på grund av ökad risk för blödning, ulcerationer och gastrointestinal perforation. Antitrombotisk profylax med låg dos av acetylsalicylsyra är dock möjlig.

- Med levande försvagade vacciner, på grund av risk för vaccinerrelaterad sjukdom med dödsfallsrisk (se avsnitt 4.4).

Följande kombinationer kräver försiktighetsåtgärder till följd av säkerhetsrisker

- Med hypokalemiska läkemedel: hypokalemiska diuretika, enstaka eller i kombination, laxativ, tetrakosaktid, intravenöst amfotericin B, på grund av ökad risk för hypokalemi. Kaliumnivåer bör övervakas och korrigeras när så behövs. Dessutom medför amfotericin B en risk för hjärtförstoring och hjärtsvikt vid samtidig användning.
- Med digitalis, eftersom hypokalemi förstärker de toxiska effekterna av digitalis. All hypokalemi bör korrigeras och patienter bör övervakas kliniskt avseende elektrolyter och genom elektrokardiografi.
- Med läkemedel som medför risk för torsades de pointes, på grund av ökad risk för ventrikulär arytmi. All hypokalemi bör korrigeras och patienter bör övervakas kliniskt avseende elektrolyter och genom elektrokardiografi.
- Med erytropoietiska läkemedel eller andra läkemedel som kan öka trombosrisken, såsom substitutionsterapi vid hormonbrist, hos patienter som får talidomid eller dess analoger med Neofordex (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Med antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur (NSAID), på grund av ökad risk för gastrointestinalsår.
- Med hypoglykemiska läkemedel, eftersom dexametason kan öka de glykemiska nivåerna och minska glukostoleransen, med risk för ketoacidosis. Patienterna ska känna till denna risk och deras egen kontroll av blod och urin bör förstärkas, särskilt under inledningen av behandlingen. Doseringen av

antidiabetika kan behöva justeras under och efter behandlingen med dexametason.

- Med blodtryckssänkande läkemedel, till följd av en minskning av deras effekt (vatten- och natriumretention). Dosen av den blodtryckssänkande behandlingen kan behöva justeras under och efter behandlingen med dexametason.
- Med fluorokinoloner, på grund av eventuellt ökad risk för tendonit och, i mycket sällsynta fall, för att den påverkade senan brister, särskilt efter långvarig behandling.
- Med metotrexat, på grund av ökad risk för hematologisk toxicitet.

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels effekter på dexametason

Dexametason metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), och transporteras av P-glykoprotein (P-gp, även kallat MDR1). Samtidig administrering av dexametason med inducerare eller hämmare av CYP3A4 eller P-gp kan leda till sänkta respektive höjda plasmakoncentrationer av dexametason.

Försiktighet krävs vid följande kombinationer till följd av förändringar av dexametasons farmakokinetik

– Läkemedel som kan sänka plasmakoncentrationen av dexametason:

- Aminoglutetimid, till följd av en sänkt effekt av dexametason genom att dess levermetabolism ökar.
- Antiepileptika som inducerar leverenzym: karbamazepin, fosfenytoin, fenobarbital, fenytoin, primidon, till följd av

reduceringen av halten av dexametason i plasma och därigenom dess effekt.

- Rifampicin, till följd av reduktion av dexametasons plasmakoncentrationer och effekt genom ökning av dess levermetabolism.
- Topikala gastrointestinala läkemedel, antacida (syraneutraliserande medel) och aktivt kol, samt kolestyramin, till följd av reduktion av tarmabsorptionen av dexametason.
Administreringen av dessa läkemedel och Neofordex bör hållas isär med minst två timmar.
- Efedrin, till följd av sänkta plasmanivåer av dexametason genom ökat metabolt clearance.
 - Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av dexametason:
 - Aprepitant och fosaprepitant, till följd av en ökning av dexametasons plasmakoncentrationer genom reduktion av dess levermetabolism.
 - Klaritromycin, erytromycin, telitromycin, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, nelfinavir, ritonavir: ökad plasmakoncentration av dexametason till följd av reduktion av dess levermetabolism genom dessa enzyminhibitorer.

Dexametasons effekter på andra läkemedel

Dexametason är en måttlig inducerare av CYP3A4 och av P-gp. Samtidig administrering av dexametason med substanser som metaboliseras via CYP3A4 eller transporteras av P-gp kan leda till ökat clearance och minskade plasmakoncentrationer av dessa substanser:

- Orala preventivmedel, eftersom det inte kan uteslutas att effekten av orala preventivmedel kan vara sänkt under behandlingen. Ingen interaktionsstudie har utförts med orala preventivmedel. Effektiva åtgärder för att undvika graviditet måste vidtas (se avsnitt 4.6). Effekten av substitutionsterapi vid hormonbrist kan också vara sänkt.
- Orala antikoagulantia, till följd av en möjlig påverkan av kortikosteroider på metabolismen av orala antikoagulantia och på koagulationsfaktorer, samt blödningsrisken (matsmältningskanalens slemhinnor, sköra blodkärl) av själva behandlingen med dexametason vid höga doser eller behandlingstider längre än 10 dagar. Om kombinationen är nödvändig bör övervakningen förstärkas och koagulationsparametrarna kontrolleras efter en vecka och därefter varje behandlingsvecka liksom efter behandlingens slut.
- Docetaxel och cyklofosamid, till följd av sänkta plasmanivåer genom inducering av CYP3A och Pgp.
- Lapatinib, till följd av ökad hepatotoxicitet av lapatinib troligen till följd av inducering av CYP3A4-metabolism.
- Ciklosporin, till följd av reducering av ciklosporins biotillgänglighet och plasmanivåer. Ciklosporin kan dessutom öka det intracellulära upptaget av dexametason. Vidare har konvulsioner rapporterats när dexametason och ciklosporin har använts parallellt. Samtidig användning av dexametason och ciklosporin bör undvikas.
- Midazolam, till följd av en sänkning av plasmanivåer av midazolam genom CYP3A4-inducering. Effekten av midazolam kan vara sänkt.

- Ivermektin, till följd av sänkta plasmanivåer av ivermektin. Eliminering av parasiter måste vara framgångsrikt avslutad före användning av dexametason (se avsnitt 4.4).
- Rifabutin, till följd av sänkta plasmanivåer av rifabutin genom inducering av intestinallyt och hepatiskt CYP3A4.
- Indinavir, till följd av kraftigt sänkta plasmanivåer av indinavir genom intestinal CYP3A4-inducering.
- Erytromycin, till följd av ökad metabolism av erytromycin hos icke-bärare av *CYP3A5*1*-allelen efter behandling med dexametason.
- Isoniazid, eftersom glukokortikoider kan sänka plasmakoncentrationerna av isoniazid, troligen till följd av en stimulering av levermetabolismen av isoniazid och sänkt glukokortikoidmetabolism.
- Prazikvantel, till följd av reduceringen av prazikvantels plasmakoncentrationer som en följd av en ökning av dess levermetabolism genom dexametason, med risk för behandlingssvikt. Behandlingarna med de två läkemedlen bör hållas isär med minst en vecka.

Upprepad, daglig administrering av dexametason leder även till sänkta plasmanivåer av dexametason till följd av inducering av CYP3A och P-gp. Ingen dosjustering behövs vid behandling av multipelt myelom.

Dexametason har ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion med talidomid, lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, vinkristin eller doxorubicin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor bör undvika att bli gravida medan behandlingen med Neofordex pågår. Dexametason kan orsaka kongenitala missbildningar (se avsnitt 5.3). Dexametason kan användas med kända teratogener (t.ex. talidomid, lenalidomid, pomalidomid, plerixafor), eller med cytotoxiska substanser som är kontraindicerade vid graviditet. Patienter som får Neofordex i kombination med läkemedel som innehåller talidomid, lenalidomid eller pomalidomid bör följa de graviditetspreventionsprogram som tillhör dessa läkemedel. Alla relevanta produktresuméer bör beaktas för ytterligare information före inledningen av all kombinationsbehandling.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder och deras manliga partners bör vidta lämpliga preventivåtgärder. Det är särskilt viktigt att följa graviditetspreventionsprogrammets krav för kombinationsbehandling med talidomid eller dess analoger. Effekten av orala preventivmedel kan vara sänkt under behandling med dexametason (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa anses dexametason orsaka kongenitala missbildningar, i synnerhet intrauterin hämmad tillväxt och i sällsynta fall neonatal binjureinsufficiens, vid administrering under graviditeten.

Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Neofordex ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med dexametason.

Amning

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk och påverkar ammade nyfödda/spädbarn till kvinnor som behandlas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Neofordex efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurförsök har visat på minskad kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga uppgifter finns tillgängliga om manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Neofordex har måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Dexametason kan orsaka sinnesförvirring, hallucinationer, yrsel, somnolens, utmattning, synkope och dimsyn (se avsnitt 4.8). Vid påverkan ska patienterna instrueras att inte framföra fordon, använda maskiner eller utföra riskfyllda uppgifter medan de behandlas med dexametason.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna till Neofordex motsvarar den förväntade säkerhetsprofilen för glukokortikoider. Hyperglykemi, sömnlöshet, muskelsmärta och -svaghet, asteni, utmattning, ödem och viktökning är mycket vanligt. Mindre vanliga men allvarliga biverkningar är pneumoni och andra infektioner och psykiska störningar (se avsnitt 4.4). I kombination med talidomid eller dess analoger var de allvarligaste biverkningarna venösa tromboemboliska händelser, främst djup ventrombos och lungembolism, och myelosuppression, särskilt neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Incidensen av förväntade biverkningar, inräknat binjureatrofi, står i förhållande till dos, tidpunkt för administrering och behandlingstid (se avsnitt 4.4).

Tabellista över biverkningar

De biverkningar som setts hos patienter som behandlas med dexametason listas i nedanstående tabell efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$, inräknat isolerade rapporter), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> Pneumoni, herpes zoster, övre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion, oral candida-inf

	ektion, oral svampinfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, candida-infektion. <i>Ingen känd frekvens:</i> Infektion, sepsis.
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanliga:</i> Neutropeni, anemi, trombocytopeni, lymfopeni, leukopeni, leukocytos. <i>Mindre vanliga:</i> Febril neutropeni, pancytopeni, koagulopati.
Endokrina systemet	<i>Vanliga:</i> Cushings syndrom. <i>Mindre vanliga:</i> Hypotyreoidism. <i>Ingen känd frekvens:</i> Binjureatrofi, steroidabstinenssyndrom, binjureinsufficiens, hirsutism, oregelbunden menstruation.
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> Hyperglykemi. <i>Vanliga:</i> Hypokalemi, diabetes mellitus, anorexi, ökad eller minskad aptit, hypoalbuminemi, vätskeretention, hyperurikemi. <i>Mindre vanliga:</i> Dehydrering, hypokalcemi, hypomagnesemi. <i>Ingen känd frekvens:</i> Nedsatt glukostolerans, natriumretention, metabolisk alkalos.
Psykiska störningar	<i>Mycket vanliga:</i> Sömnlöshet. <i>Vanliga:</i> Depression, ångest, aggression, sinnesförvirring,

	irritabilitet, nervositet, humörförändring, agitation, euforiskt humör. <i>Mindre vanliga:</i> Humörsvängningar, hallucinationer. <i>Ingen känd frekvens:</i> Mani, psykos, beteendestörning.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> Perifer neuropati, yrsel, psykomotorisk hyperaktivitet, nedsatt koncentration förmåga, minnessvårigheter, tremor, parestesi, huvudvärk, ageusi, dysgeusi, somnolens, letargi, nedsatt balans, dysfoni. <i>Mindre vanliga:</i> Cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack, amnesi, onormal koordination, ataxi, synkope. <i>Ingen känd frekvens:</i> Kramper.
Ögon	<i>Vanliga:</i> Dimsyn, katarakt. <i>Mindre vanliga:</i> Konjunktivit, ökat tårflöde. <i>Inte känt:</i> Korioretinopati, glaukom.
Öron och balansorgan	<i>Vanliga:</i> Svindel.
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Förmaksflimmer, supraventrikulära extrasystolier, takykardi, palpitationer. <i>Mindre vanliga:</i> Myokardischemi, bradykardi.

	<i>Ingen känd frekvens:</i> Kronisk hjärtsvikt.
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> Venösa tromboemboliska reaktioner, främst djup ventrombos och lungembolism, hypertoni, hypotoni, blodvallning, förhöjt blodtryck, sänkt diastoliskt blodtryck. <i>Ingen känd frekvens:</i> Purpura, blåmärken.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> Bronkit, hosta, dyspné, faryngolaryngeal smärta, heshet, hicka.
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Förstoppning. <i>Vanliga:</i> Kräkning, diarré, illamående, dyspepsi, stomatit, gastrit, buksmärta, muntorrhet, uppspänd buk, flatulens. <i>Ingen känd frekvens:</i> Pankreatit, gastrointestinal perforation, gastrointestinal blödning, gastrointestinala sår.
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> Onormala leverfunktionsprov, förhöjt alaninaminotransferas.
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> Hudutslag, erytem, hyperhidros, klåda, torr hud, alopeci. <i>Mindre vanliga:</i> Urtikaria. <i>Ingen känd frekvens:</i> Hudatrofi, akne.

Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mycket vanliga:</i> Muskelsvaghet, muskelkramper. <i>Vanliga:</i> Myopati, muskuloskeletal smärta, artralgi, smärta i extremitet. <i>Ingen känd frekvens:</i> Patologisk fraktur, osteonekros, osteoporos, senbristning.
Njurar och urinvägar	<i>Vanliga:</i> Pollakisuri. <i>Mindre vanliga:</i> Njursvikt.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> Utmattning, asteni, ödem (inräknat perifera ödem och ansiktsödem). <i>Vanliga:</i> Smärta, slemhinneinflammation, pyrexia, frossa, sjukdomskänsla. <i>Ingen känd frekvens:</i> Nedsatt läkning.
Undersökningar	<i>Vanliga:</i> Viktminskning, viktökning.

Beskrivning av valda biverkningar

Innan Neofordex används i kombination med något annat läkemedel måste produktresumén till det aktuella läkemedlet beaktas.

Incidensen av vissa biverkningar varierar alltefter den använda kombinationsbehandlingen.

Kombinationen av lenalidomid med dexametason hos patienter som har återfall i eller refraktärt multipelt myelom är förenad med en högre incidens av neutropeni av grad 4 (5,1 procent hos patienter som behandlats med lenalidomid/dexametason jämfört med 0,6 procent hos placebo/dexametason-behandlade patienter). Episoder av febril neutropeni av grad 4 sågs i sällsynta fall (0,6 procent hos patienter som behandlats med lenalidomid/dexametason jämfört med 0,0 procent hos placebo/dexametason-behandlade patienter). En liknande incidens av höggradig neutropeni rapporterades hos nydiagnostiserade patienter som behandlats med kombinationen lenalidomid och dexametason.

Neutropeni uppkom hos 45,3 procent av patienterna med återfall i eller refraktärt multipelt myelom som fick låg dos av dexametason plus pomalidomid (Pom + LDDex), och hos 19,5 procent av patienterna som fick hög dos av dexametason (HDDex). Neutropeni var av grad 3 eller 4 hos 41,7 procent av patienterna som fick Pom + LDDex, jämfört med 14,8 procent som fick HDDex. Hos patienter som behandlats med Pom + LDDex var neutropeni infrekvent allvarlig (2,0 procent av patienterna), ledde inte till behandlingsutsättning, och var förenad med behandlingsavbrott hos 21,0 procent av patienterna, och med en dosreduktion hos 7,7 procent av patienterna. Febril neutropeni (FN) uppkom hos 6,7 procent av patienterna som fick Pom + LDDex, och inte hos någon av patienterna som fick HD-Dex. Alla rapporterades som grad 3 eller 4. FN rapporterades som allvarlig hos 4,0 procent av patienterna. FN var förenad med dosavbrott hos 3,7 procent av patienterna, och med dosreduktion hos 1,3 procent av patienterna, men inte med någon utsättning av behandlingen.

Kombinationen av lenalidomid med dexametason hos patienter som har återfall i eller refraktärt multipelt myelom är förenad med en högre incidens av trombocytopeni av grad 3 och grad 4 (9,9 procent respektive 1,4 procent hos patienter som behandlats med lenalidomid/dexametason jämfört med 2,3 procent och 0,0 procent hos placebo/dexametason-behandlade patienter). En liknande incidens av höggradig trombocytopeni rapporterades hos nydiagnostiserade patienter som behandlats med kombinationen lenalidomid och dexametason. Trombocytopeni uppkom hos 27,0 procent av patienterna med återfall i eller refraktärt multipelt myelom som fick Pom + LDDex, och 26,8 procent av patienterna som fick HDDex. Trombocytopeni var av grad 3 eller 4 hos 20,7 procent av patienterna som fick Pom + LDDex och hos 24,2 procent som fick HDDex. Hos patienter som fick Pom + LDDex var trombocytopeni allvarlig hos 1,7 procent av patienterna, ledde till dosreduktion hos 6,3 procent av patienterna, till dosavbrott hos 8 procent av patienterna och till utsättning av behandlingen hos 0,7 procent av patienterna.

Kombinationen lenalidomid, talidomid eller pomalidomid med dexametason är förenad med en ökad risk för djup ventrombos och lungembolism hos patienter med multipelt myelom (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av erytropoietiska läkemedel eller tidigare djup ventrombos kan också öka trombosrisken hos dessa patienter.

Låggradiga perifera neuropatiska reaktioner, främst parestesi av grad 1, kan ses vid dexametason ensamt hos upp till 34 procent av patienterna med nyligen diagnostiserat multipelt myelom. Emellertid ökar både incidens och allvarlighetsgrad av perifer neuropati vid samtidig administrering av bortezomib eller talidomid. I en studie fick 10,7 procent av patienterna som

behandlats med talidomid och dexametason neuropatiska reaktioner av grad 3/4, jämfört med 0,9 procent av patienterna som behandlats med dexametason ensamt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Den akuta toxiciteten av dexametason är svag och toxiska effekter har bara setts i sällsynta fall efter en akut överdosering. Det finns ingen antidot och behandlingen är symtomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemisk användning, glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Verkningsmekanism

Dexametason är en syntetisk glukokortikoid, och kombinerar höga antiinflammatoriska effekter med låg mineralkortikoid verkan. Vid höga doser (t.ex. 40 mg) minskar det immunsvaret.

Dexametason har visats framkalla celldöd (apoptos) vid multipelt myelom via en nedreglering av Nuclear Factor- κ B-aktivitet och en aktivering av caspase-9 genom frisättning av Smac (second mitochondria-derived activator of caspase; en apoptosfrämjande faktor). Långvarig exponering krävdes för att uppnå maximala nivåer av apoptotiska markörer tillsammans med ökad caspase-3-aktivering och DNA-fragmentering. Dexametason nedreglerade dessutom anti-apoptotiska gener och ökade nivåerna av I κ B- α -protein.

Dexametasons apoptotiska aktivitet förstärks av kombinationen med talidomid eller dess analoger och med proteasominhibitor (t.ex. bortezomib).

Multipelt myelom är en progressiv, sällsynt hematologisk sjukdom. Det kännetecknas av ett överskott av onormala plasmaceller i benmärgen och överproduktion av intakt monoklonalt immunglobulin (IgG, IgA, IgD eller IgE) eller enbart Bence-Jones-protein (immunglobulin med fria monoklonala lätta κ - och λ -kedjor).

Klinisk effekt och säkerhet

Inga kliniska effekt- och säkerhetsstudier har utförts med Neofordex vid behandling av multipelt myelom.

Effekt och säkerhet av dexametason i kombinationsbehandling vid multipelt myelom har bekräftats i många kliniska studier på nydiagnostiserade patienter och på patienter som har återfall i eller refraktär sjukdom. De studerade patientpopulationerna täckte ett stort åldersintervall, samt patienter som ansågs lämpliga eller inte lämpliga för autolog stamcellstransplantation. Oralt dexametason i högdosform (40 mg eller 20 mg) har studerats vid behandling av multipelt myelom i kombination med kemoterapi i VAD-kuren (vinkristin, adriamycin/doxorubicin och dexametason) eller i samband med nya agens, inräknat talidomid och dess analoger samt proteasominhibitorer. I kontrollerade studier uppvisade kombinationsbehandlingen med dexametason konsekvent bättre utfall vad gäller överlevnad och respons än dexametason ensamt.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Neofordex för alla grupper av den pediatrika populationen avseende multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Neofordex uppnås de högsta nivåerna av dexametason i plasma efter en genomsnittlig tid av tre timmar. Biotillgängligheten av dexametason är omkring 80 procent. Det finns ett linjärt samband mellan administrerade och biotillgängliga doser.

Dexametason transporteras av P-glykoprotein (även kallat MDR1). Andra MDR-transportörer kan även ha en roll i transporten av dexametason.

Distribution

Dexametason är bundet till plasmaproteiner, främst albumin, till högst omkring 80 procent, beroende på den administrerade dosen. Vid mycket höga doser cirkulerar dexametason till största delen obundet i blodet. Distributionsvolymen är omkring 1 l/kg. Dexametason passerar blod-hjärnbarriären och placentabarriären och går över i bröstmjölken.

Metabolism

En mindre del av administrerat dexametason utsöndras oförändrat i njurarna. Den största delen hydreras eller hydroxyleras hos människa, där de främsta metaboliterna är hydroxi-6-dexametason och dihydro-20-dexametason. 30 till 40 procent konjugeras till glukuronsyra eller sulfoneras i människans lever och utsöndras i denna form i urinen. Dexametason metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Andra cytokrom P450-isoenzymer kan även spela en roll i metabolismen av dexametason.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för dexametason är cirka 250 minuter.

Särskilda patientgrupper

Inga uppgifter finns tillgängliga om metabolismen av dexametason hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Rökning har ingen påverkan på farmakokinetiken för dexametason. Inga skillnader sågs i farmakokinetiken för dexametason mellan patienter av europeisk och asiatisk (indonesisk och japansk) härkomst.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Glukokortikoider har bara en svag akut toxicitet. Inga uppgifter om toxicitet och karcinogenicitet finns tillgängliga. Genotoxicitetsfynd har visat sig vara artefakter. I reproduktionstoxikologiska studier på möss, råtta, hamster, kanin och hund har dexametason orsakat embryo-fetala missbildningar såsom ökade fall av kluven gom och skelettdefekter; minskad vikt på thymus, mjälte och binjuror; lung-, lever-, och njuravvikelse; samt tillväxthämning. Vid postnatal utvecklingsbedömning av djur som behandlats prenatalt uppvisades minskad glukostolerans och insulinkänslighet, beteendeförändringar och minskad vikt på hjärna och kropp. Hos män kan fertiliteten vara nedsatt genom könscellsapoptos och defekter i spermatogenesisen. Uppgifterna om kvinnlig fertilitet är motsägelsefulla.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Tabletter ska förvaras i blisterförpackningen fram till administrering . Enskilda tabletter i obruten förpackning kan avskiljas från blistret med hjälp av perforeringen, t.ex. för användning i dosetter.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1 tablett i perforerat endos-blister av OPA/aluminium/PVC aluminium. Förpackningsstorlek om 10 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Informera patienterna om att oanvända tabletter inte får kastas i avloppet eller med hushållsavfall.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1053/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 16 mars 2016

Förnyat godkännande: 9 december 2020

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15/05/2023