

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 4 mg de dexametasona fosfato (como fosfato sódico de dexametasona 4,37 mg), que equivale a 3,33 mg de dexametasona base.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente

pH: 7 - 8,5

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Por vía intramuscular o intravenosa

Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml está indicada en el tratamiento de:

- Enfermedades endocrinas como la tiroiditis no supurativa, la hipercalcemia asociada con cáncer y la hiperplasia adrenal congénita. La dexametasona, en combinación con un mineralcorticoide, puede ser muy útil en la insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, aunque la cortisona y la hidrocortisona son los fármacos de elección.
- Estados alérgicos severos o incapacitantes resistentes a los tratamientos convencionales, como en: asma bronquial, dermatitis de contacto o atópica, rinitis alérgica estacional o perenne, reacciones de hipersensibilidad a fármacos.
- Procesos inflamatorios y alérgicos graves, tanto agudos como crónicos, que afecten a los ojos, tales como: iritis e iridociclitis, corioretinitis, coroiditis y uveitis posterior difusa, neuritis óptica, conjuntivitis alérgica, queratitis, úlceras marginales corneales alérgicas.
- Tratamiento sistémico en periodos críticos de colitis ulcerosa y enteritis regional.
- Enfermedades dermatológicas (pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis [exfoliativa, herpetiforme bullosa o seborreica severa], psoriasis severa y micosis fungoide), respiratorias (sarcoidosis sintomática, beriliosis, síndrome de Loeffler no manejable por otros medios, neumonitis aspirativa, etc.) y hematológicas (anemia hemolítica adquirida [autoinmune], púrpura trombocitopénica idiopática en adultos por vía endovenosa [la vía intramuscular está contraindicada], trombocitopenia secundaria en adultos, eritroblastopenia y anemia hipoplásica congénita).
- Síndrome nefrótico de tipo idiopático (sin uremia) o el causado por el lupus eritematoso.
- Edema cerebral asociado con tumor cerebral, primario o metastático, craneotomía o lesión craneal.
- Como tratamiento coadyuvante a corto plazo durante los episodios agudos o exacerbaciones de enfermedades reumáticas: artritis (reumatoide, gotosa aguda, psoriásica, etc.), osteoartritis postraumática, espondilitis anquilosante, epicondilitis, tenosinovitis, bursitis, etc.
- Durante una exacerbación o como terapia de mantenimiento, en algunos casos de lupus eritematoso sistémico y carditis reumática aguda.
- Para el tratamiento paliativo de leucemias y linfomas en adultos y de leucemias agudas en niños.

Por vía intravenosa

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad con un peso corporal de al menos 40 kg) que requieren terapia de oxígeno suplementaria.

Por vía intraarticular, intralesional o inyección en tejidos blandos.

Como terapia asociada a corto plazo en episodios agudos o exacerbaciones de: sinovitis de la osteoartritis, artritis reumatoide, bursitis aguda o subaguda, artritis gotosa aguda, epicondilitis, tenosinovitis inespecífica aguda, osteoartritis postraumática.

Por inyección intralesional en las lesiones inflamatorias, infiltradas, hipertróficas y localizadas del liquen plano, placas psoriásicas, granuloma anular y liquen simple crónico (neurodermatitis). Queloides. Lupus eritematoso discoide. Necrobiosis lipoídica diabetorum. Alopecia areata. Puede ser útil en tumores císticos de una aponeurosis o tendón.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable contiene 4 mg de dexametasona fosfato (equivalente a 3,33 mg de dexametasona base) por ampolla por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional y para inyección en tejidos blandos. Puede ser aplicado directamente o puede ser adicionado a solución de suero fisiológico, suero glucosado o solución Ringer y administrado por goteo.

Para ver las instrucciones de uso del producto en dilución, ver la sección 6.6

LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIFICACIÓN SON VARIABLES Y DEBEN SER INDIVIDUALIZADOS EN BASE A LA ENFERMEDAD Y A LA RESPUESTA DEL PACIENTE

Vía intravenosa e intramuscular

Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable es:

- a) Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS).
- b) Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing yatrogénico y la supresión del eje HHS.

La dosis inicial de Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable, expresada como dexametasona fosfato, varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg. La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si, después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente.

Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada. Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo cirugía, infección, traumatismos...). Durante los periodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis.

Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente.

Para el tratamiento del edema cerebral, Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable, expresada como dexamentasona fosfato, se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de 2 ampollas (8 mg) y luego se continuará con una ampolla (4 mg) cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días.

Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg (media ampolla de Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable) dos o tres veces al día puede ser efectivo.

En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable por vía intramuscular en la siguiente forma: 1 ó 2 ampollas el primer día, una ampolla los días segundo al cuarto y media ampolla los días quinto al séptimo.

Para el tratamiento de Covid-19

En pacientes adultos 7,2 mg de dexametasona fosfato (que equivalen a 6 mg de dexametasona base) por vía intravenosa, una vez al día hasta un máximo de 10 días.

Población pediátrica

En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08-0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m², expresada como dexametasona fosfato.

Para el tratamiento del Covid-19 se recomienda administrar a los pacientes pediátricos (adolescentes de por lo menos 12 años de edad) una dosis de 7,2 mg de dexametasona fosfato (que equivalen a 6 mg de dexametasona base) por vía intravenosa una vez al día hasta un máximo de 10 días.

La duración del tratamiento debe ser determinada por la respuesta clínica y los requerimientos individuales de cada paciente.

Población de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se requiere ajuste de dosis

Forma de administración

Vía intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos

Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones o áreas afectadas están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varía dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml, expresada como dexamentasona fosfato, de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares.

Algunas dosis recomendadas son las siguientes:

Lugar de la inyección	Dosis
Articulaciones grandes (rodilla)	2 - 4 mg
Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular)	0,8 - 1 mg
Bursae	2 - 3 mg

Vainas tendinosas	0,4 - 1 mg
Infiltración de tejidos blandos	2 - 6 mg
Ganglios	1 - 2 mg

Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares y en tejidos blandos.

La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

4.3. Contraindicaciones

El uso de Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se ha informado de la producción de reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad tras la inyección de dexametasona. Estas reacciones, aunque se producen en raras ocasiones en pacientes con historia previa de alergia a algún fármaco, son más comunes.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección o, incluso, pueden inducir la aparición de nuevas infecciones o agravar las ya existentes. Por tanto el uso Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable está contraindicado, a menos que el paciente reciba tratamiento quimioterápico adecuado y esté sometido a una estricta vigilancia médica, en infecciones fúngicas sistémicas, tuberculosis diseminadas, tuberculosis latentes o con reactividad tuberculínica, en pacientes con infestación o sospecha de infestación parasitaria digestiva, herpes, sarampión y varicela.

La administración de vacunas con virus vivos, incluyendo la viruela, está contraindicada en personas que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoides. Si se trata de vacunas de bacterias o virus inactivados, los corticoides pueden evitar la respuesta inmunológica esperada de la vacunación (aumento de anticuerpos séricos). No obstante, pueden emprenderse procedimientos de inmunización en pacientes que están recibiendo corticoides como terapia del reemplazo, por ejemplo en la enfermedad de Addison.

Así mismo, se desaconseja el tratamiento prolongado con dexametasona en la enfermedad cardíaca congestiva, miastenia grave, úlcera péptica o esofagitis, diabetes y herpes simple ocular.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución en pacientes con: colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis. En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal, pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismos.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) puede requerir un aumento de la dosis.

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmenes.

Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado.

Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

No debe interrumpirse la administración de corticosteroides sistémicos en pacientes que ya están siendo tratados con corticosteroides sistémicos (orales) por otros motivos (p.e. pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), pero que no requieren oxígeno suplementario.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (<1 mmol) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

En la experiencia poscomercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

En mujeres postmenopáusicas Dexametasona Kern Pharma puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente.

Niños y ancianos

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada. También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial.

Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo

para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Cardiomiopatía hipertrófica

Se han notificado casos de cardiomiopatía hipertrófica después de la administración sistémica de corticosteroides, incluida dexametasona, a bebés prematuros. En la mayoría de los casos notificados, este efecto fue reversible tras la retirada del tratamiento. En lactantes prematuros tratados con dexametasona sistémica se debe realizar una evaluación diagnóstica y un seguimiento de la función y la estructura cardíacas (sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La fenitoína, fenobarbital, adrenalina y rifampicina pueden aumentar el aclaramiento metabólico de los corticoides, originando un descenso de sus niveles sanguíneos y una disminución de su actividad farmacológica; requiriéndose un ajuste de la dosis del corticoide. Estas interacciones pueden interferir con el test de supresión de la dexametasona, por lo que los resultados obtenidos en estas situaciones deben ser interpretados con cuidado durante la administración de estos fármacos.

La dexametasona puede aumentar los niveles plasmáticos de albendazol con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático.

La efedrina puede disminuir los niveles plasmáticos de dexametasona con posible pérdida del control antiasmático.

Se ha informado de la producción de falsos negativos en el test de supresión de dexametasona en pacientes que estaban tratados con indometacina; estos resultados deben ser interpretados con precaución.

El ácido acetilsalicílico, por su actividad hipoprotrombinémica, debe ser utilizado con precaución mientras se está tratando con corticoides.

El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o derivados de la indandiona junto con corticoides, puesto que estos últimos alteran la respuesta de los anticoagulantes. Diferentes estudios han demostrado que, normalmente, inhiben la respuesta a las cumarinas, aunque hay algunos estudios en los que se produce potenciación.

Cuando los corticoides se administran concomitantemente con diuréticos depleccionadores de potasio, los pacientes deben ser examinados frecuentemente para evitar el desarrollo de hipokalemia.

Los glucocorticoides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de los hipoglucemiantes orales o de la insulina o del glucocorticoide cuando se administre conjuntamente con alguno de esos medicamentos.

La dexametasona reduce los efectos de los antidiabéticos y potencia la hipocaliemia de diferentes diuréticos y glucósidos cardiotónicos. La acción del corticoide aumenta si se combina con estrógenos y disminuye si se usa con aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína o rifampicina. Con indometacina hay una potenciación mutua de la toxicidad y con isoniacida una reducción de los niveles plasmáticos de esta última.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Este medicamento puede alterar los valores en:

- Sangre: aumento de colesterol y glucosa y disminución de calcio, potasio y hormonas tiroideas.
- Orina: aumento de la glucosa.
- Pruebas cutáneas: tuberculina y pruebas con parche para alergia

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios controlados relativos al uso de Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados con corticoides en animales de experimentación han evidenciado alteraciones congénitas (microcefalia, hepatomegalia, disminución del tamaño de la médula suprarrenal, y del timo), aunque algunos estudios preliminares habían sugerido que el uso de corticoides durante el embarazo estaba asociado con una incidencia del 1% de hendiduras en el paladar de los recién nacidos, estudios posteriores y mejor elaborados, no han podido establecer ese tipo de asociación. (Ver sección 5.3)

En mujeres embarazadas debe valorarse la relación beneficio-riesgo, ya que el beneficio terapéutico de este fármaco puede ser, eventualmente, superior al riesgo potencial teratogénico, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas, bajo riguroso control médico, ya que existe una amplia casuística clínica que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación, siempre y cuando sean indispensables terapéuticamente (tratamientos de restauración hormonal, etc.). La dexametasona se ha utilizado en el parto prematuro (26-34 semanas) para mejorar la madurez pulmonar del recién nacido.

Los niños nacidos de madres que han sido tratadas con corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de hipoadrenalismo.

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de hipoglucemia neonatal tras la administración prenatal de un ciclo corto de corticosteroides, incluida dexametasona, a mujeres en riesgo de parto prematuro tardío.

Lactancia

La dexametasona se excreta con la leche materna y, por tanto, tratamientos prolongados con dosis elevadas pueden afectar la función adrenal del lactante. También puede interferir con el crecimiento y con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos en el lactante, por lo que se aconseja monitorización del lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha descrito ningún signo de afectación de la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas que exija una atención especial.

4.8. Reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y son más frecuentes con dosis altas, y en tratamientos prolongados.

Frecuentes (entre $\geq 1/100$ y $\leq 1/10$ de los pacientes):

Trastornos del sistema inmunológico: disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea.

Trastornos endocrinos: hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical.

Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: polifagia.

Trastornos oculares: cataratas.

Trastornos vasculares: con dosis altas, sofocos.

Trastornos gastrointestinales: con dosis altas: úlcera gástrica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local.

Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteoporosis, fragilidad ósea.

Con tratamientos prolongados: atrofia muscular.

Poco frecuentes (entre $\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$ de los pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfopenia, eosinopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción alérgica generalizada.

Trastornos endocrinos: amenorrea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasemia, pancreatitis aguda.

Trastornos del sistema nervioso: hipertensión intracraneal, alteraciones neurológicas, estados psicóticos.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares: tromboembolismo, edema, hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudoración.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: miastenia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos generales: hipo

Trastornos oculares: visión borrosa (ver también sección 4.4), coriorretinopatía.

Trastornos cardíacos: cardiomiopatía hipertrófica en bebés prematuros (ver sección 4.4).

Se producen principalmente durante el uso a largo plazo y requieren atención médica: acné u otros problemas cutáneos, necrosis avascular, síndrome de Cushing, edema, desequilibrio endocrino, irritación gastrointestinal, síndrome hipopotasémico, osteoporosis o fracturas óseas, pancreatitis, úlcera péptica o perforación intestinal, cicatrices en el lugar de la inyección, miopatía esteroide, estrías, ruptura de tendones. La inyección local, hematomas no habituales, heridas que no cicatrizan.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La intoxicación aguda o muerte por sobredosis puede producirse en un porcentaje muy bajo. Los síntomas que se pueden observar son ansiedad, depresión, confusión mental, espasmos o hemorragias digestivas, hiperglucemia, hipertensión arterial y edema. En estos casos está indicada la administración de fenobarbital, que reduce la vida media de la dexametasona en un 44%, además del tratamiento, sintomático

y de soporte, que incluye oxigenoterapia, mantenimiento de la temperatura corporal, ingesta adecuada de líquidos y control de electrolitos en suero y orina. El cuadro de hemorragia digestiva deberá ser tratado de forma similar al de una úlcera péptica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable pertenece al grupo terapéutico H02AB02.

La dexametasona es un corticoide fluorado, de larga duración de acción, de elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide. Los glucocorticoides causan profundos y variados efectos metabólicos. También modifican la respuesta inmune a diversos estímulos.

Este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica. Por tanto, reducen la vasodilatación y el exudado líquido típico de los procesos inflamatorios, la actividad leucocitaria, la agregación y degranulación de los neutrófilos, liberación de enzimas hidrolíticos por los lisosomas, etc. Ambas acciones se deben a la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A₂, enzima encargado de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos.

La dexametasona, como el resto de glucocorticoides, se une a los receptores glucocorticoides citoplasmáticos, activándolos. Como consecuencia se movilizan diferentes endopeptidasas neutras, inhibidores del activador del plasminógeno, lipocortina, etc.

Los glucocorticoides disminuyen la estabilidad de determinadas moléculas RNA-mensajeras, alterando la transcripción génica. Los genes afectados por esta acción incluyen la síntesis de colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas.

Otras acciones

Las dosis farmacológicas de corticosteroides exógenos producen la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.

Los glucocorticoides estimulan el catabolismo proteico e inducen las enzimas responsables del metabolismo de los aminoácidos.

Los glucocorticoides aumentan la disponibilidad de glucosa a diversas acciones que hacen que aumenten las reservas hepáticas de glucógeno, las concentraciones de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina

Los glucocorticoides aumentan la lipólisis y movilizan los ácidos grasos del tejido adiposo, ocasionando un aumento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos. También disminuyen la formación del hueso y aumentan su resorción.

La dexametasona, principio activo de Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable, es 30 veces más potente que cortisona, 25 veces más potente que hidrocortisona, 6 veces más potente que prednisona y prednisolona y 5 veces más potente que metilprednisolona y triancinolona.

El ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) es un ensayo de plataforma adaptativa, aleatorizado, controlado y abierto, iniciado por un investigador, para evaluar los efectos de los tratamientos potenciales en pacientes hospitalizados con COVID-19.

El ensayo se llevó a cabo en 176 organizaciones hospitalarias del Reino Unido.

Hubo 6.425 pacientes aleatorizados a recibir dexametasona (2.104 pacientes) o sólo los cuidados habituales (4.321 pacientes). El 89% de los pacientes tenían una infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio.

En la aleatorización, el 16% de los pacientes recibía ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea, el 60% recibía sólo oxígeno (con o sin ventilación no invasiva) y el 24% no recibía ningún soporte a la ventilación.

La edad media de los pacientes era de 66,1+/-15,7 años. El 36% de los pacientes eran mujeres. El 24% de los pacientes tenía antecedentes de diabetes, el 27% enfermedades cardíacas y el 21% enfermedades pulmonares crónicas.

Variable primaria

La mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de dexametasona que en el grupo de cuidados habituales, con 482 muertes notificadas de 2.104 pacientes (22,9%) y en 1.110 de 4.321 pacientes (25,7%), respectivamente (índice de tasa 0,83; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,75 a 0,93; $p < 0,001$).

En el grupo que recibió dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que en el grupo de cuidados habituales en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29,3% vs. 41,4%; índice de tasa, 0,64; IC al 95%, 0,51 a 0,81) y en los que recibían oxígeno suplementario sin ventilación mecánica invasiva (23,3% vs. 26,2%; índice de tasa, 0,82; IC al 95%, 0,72 a 0,94).

No hubo un efecto claro de la dexametasona en los pacientes que no recibían ningún tipo de asistencia respiratoria en el momento de la aleatorización (17,8% vs. 14,0%; índice de tasa, 1,19; IC al 95%, 0,91 a 1,55).

Variables secundarias

Los pacientes del grupo que recibió dexametasona tuvieron una duración de hospitalización más corta que los del grupo de cuidados habituales (mediana, 12 días frente a 13 días) y una mayor probabilidad de ser dados de alta con vida en un plazo de 28 días (índice de tasa, 1,10; IC al 95%, 1,03 a 1,17).

En línea con la variable primaria, el mayor efecto con respecto al alta dentro de los 28 días se observó en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización (índice de tasa, 1,48; IC al 95%: 1,16 a 1,90), seguidos por el oxígeno sólo (índice de tasa, 1,15 ;IC al 95%: 1,06 a 1,24) sin ningún efecto beneficioso en los pacientes que no recibían oxígeno (índice de tasa, 0,96 ; IC al 95%: 0,85 a 1,08).

Resultado	Dexametasona (N=2.104)	Cuidados habituales (N=4.321)	Índice de tasa o de riesgo (95% IC)*
	n° /n° total de pacientes (%)		
Variable primaria			
Mortalidad a 28 días	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 – 0,93)
Variables secundarias			
Dado de alta del hospital en el plazo de 28 días	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Ventilación mecánica invasiva o muerte **	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Ventilación mecánica invasiva	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Muerte	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Los índices de tasa se han ajustado por edad para los resultados de mortalidad a 28 días y alta hospitalaria. Los índices de riesgo se han ajustado por edad para los resultados de recepción de ventilación mecánica invasiva o muerte y sus subpartados.

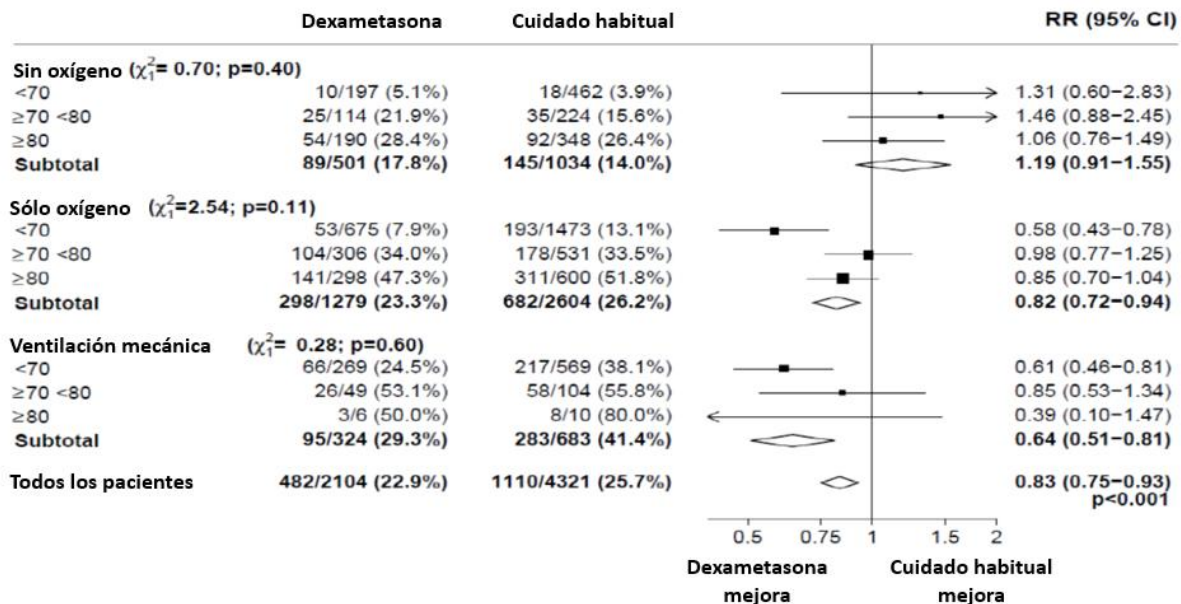
**De esta categoría se excluyen los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización

Seguridad

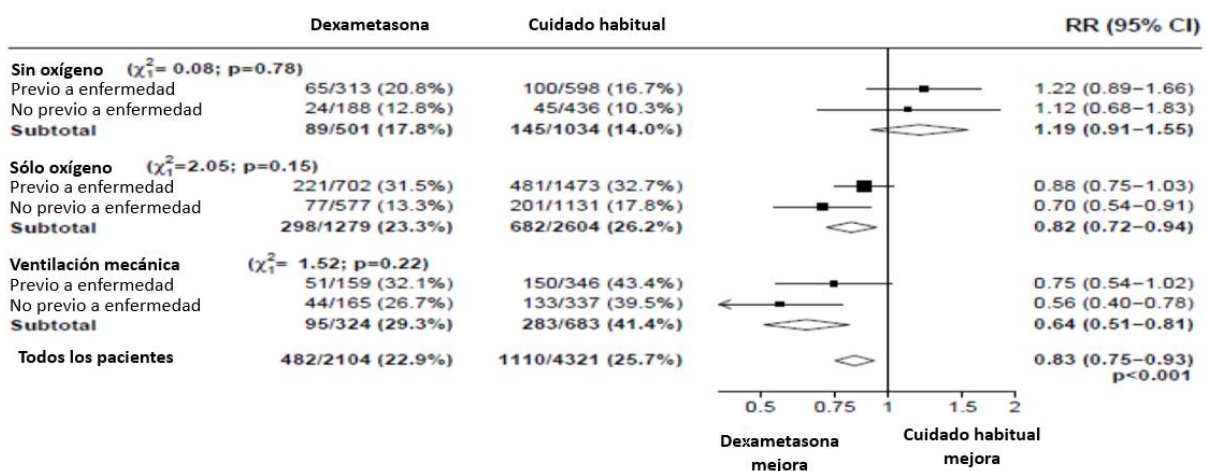
Hubo cuatro acontecimientos adversos graves (AAG) relacionados con el tratamiento del estudio: dos AAG de hiperglucemia, un AAG de psicosis inducida por esteroides y un AAG de una hemorragia gastrointestinal superior. Todos los eventos fueron resueltos.

Análisis de subgrupos

Efectos de la asignación a Dexametasona en la mortalidad a los 28 días, por edad y soporte respiratorio recibido en el momento de la aleatorización



Efectos de la asignación a Dexametasona en la mortalidad a los 28 días, por el soporte respiratorio recibido en el momento de la aleatorización y la historia de enfermedades crónicas.



5.2. Propiedades farmacocinéticas

La dexametasona es un corticoide de larga duración de acción, puesto que sus efectos se mantienen hasta 72 horas, su aclaramiento total varía entre 2,8 y 3,5 mg/minuto/kg, la semivida de eliminación es de 3-4 horas (límites de 3 a 6 horas para adultos, 2,8-7,5 horas para 8-16 años y de 2,3-9,5 horas para menores de 2 años) y la semivida biológica de 36-54 horas

Tras administración por vía intramuscular, los niveles séricos máximos se alcanzan antes de una hora, se distribuye ampliamente por el organismo con un grado de unión a proteínas plasmáticas del 70%, difunde a través de las barreras placentaria y lactosanguínea, el volumen de distribución es de 2 l/kg, se metaboliza en el hígado (hidroxilación) y se elimina por orina, un 8% en forma inalterada, y en menor cantidad por la bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La dexametasona es un fármaco que actúa sobre el eje hipotálamo-adreno-hipofisario, por lo que puede dar lugar a un síndrome de Cushing y osteoporosis, entre otras. No obstante, esto puede ocurrir tras el empleo prolongado de dosis relativamente elevadas.

Aunque se ha detectado su efecto teratogénico y embriotóxico en diferentes especies animales, no hay estudios que permitan asociar estos hechos en la especie humana. No se ha detectado que la dexametasona posea capacidad carcinógena.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de sodio
Citrato de sodio (E-331i)
Hidróxido de sodio (E-524)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Se han descrito diferentes tipos de incompatibilidades en la mezcla de diferentes concentraciones de dexametasona con los siguientes fármacos:

Amikacina
Clorpromacina
Daunorrubicina
Difenhidramina
Doxapram
Doxorrubicina
Gallium nitrato
Glicopirrolato
Hidromorfona
Idarubicina
Lorazepam
Metaminol
Ondansetron
Proclorperazina
Vancomicina

6.3. Periodo de validez

30 meses.

Debe administrarse inmediatamente tras su apertura (ver sección 6.6).

Uso en solución para perfusión:

Las soluciones de dexametasona para perfusión intravenosa son física y químicamente estables durante 24 horas a 5°C y 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación hasta su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable es sensible al calor y, en consecuencia, no debe de ser sometido a autoclave.

No congelar.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo tres ampollas de vidrio tipo I conteniendo 1 ml de solución inyectable (4 mg de dexametasona fosfato, que equivalen a 3,33 mg de dexametasona base).

Otras presentaciones: Envase clínico conteniendo 100 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preferiblemente, este medicamento debe ser administrado directamente por vía intravenosa o inyectado en una línea de perfusión.

No obstante, Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable es compatible con las siguientes soluciones para perfusión (250 ml cada una) y tiene que ser usada en un plazo de 24 horas:

- Cloruro de sodio 0,9%
- Solución Ringer
- Solución glucosada al 5%

Este medicamento es para un sólo uso y cualquier porción no utilizada debe desecharse.

Sólo deberán utilizarse las soluciones transparentes que permanezcan libres de turbideces y precipitados.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dexametasona Kern Pharma 4 mg/ml solución inyectable EFG, nº reg. 67.455

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Enero 2006

Fecha de la última renovación: Julio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022