

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**Fortecortín 1 mg comprimidos**

**Fortecortín 4 mg comprimidos**

**Fortecortín 8 mg comprimidos**

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Fortecortín 1 mg comprimidos**

Cada comprimido contiene 1 mg de dexametasona.

Excipientes con efecto conocido: Contiene 44 mg de lactosa, ver sección 4.4

**Fortecortín 4 mg comprimidos**

Cada comprimido contiene 4 mg de dexametasona.

Excipientes con efecto conocido: Contiene 44 mg de lactosa, ver sección 4.4

**Fortecortín 8 mg comprimidos**

Cada comprimido contiene 8 mg de dexametasona.

Excipientes con efecto conocido: Contiene 88 mg de lactosa ver sección 4.4

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

**Fortecortín 1 mg comprimidos**

Comprimido blanco, redondo, biconvexo, con una línea que atraviesa una cara y liso por la otra.

**Fortecortín 4 mg comprimidos**

Comprimido blanco, redondo, plano, de bordes biselados, con un “4” grabado en una cara y liso por la otra cara.

**Fortecortín 8 mg comprimidos**

Comprimido blanco, redondo, biconvexo, con un “8” grabado por una cara y liso por la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor, entre ellos:

- Tratamiento del edema cerebral secundario a tumores cerebrales, neurocirugía, abscesos cerebrales.
- Tratamiento del asma grave aguda.
- Tratamiento inicial de enfermedades dermatológicas agudas graves.
- Tratamiento inicial de enfermedades autoinmunes.
- Tratamiento de la artritis reumatoide activa.
- Profilaxis y tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por citostáticos dentro del ámbito de regímenes antieméticos.

**Fortecortín 1 mg y 4 mg comprimidos**

- 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.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

Las dosis requeridas dependen del tipo y gravedad de la enfermedad así como de la respuesta individual del paciente al tratamiento. En general, inicialmente se administran dosis altas que acostumbra a ser más elevadas en los procesos graves agudos que en las enfermedades crónicas.

Se recomiendan las siguientes pautas de dosificación:

- Edema cerebral: dependiendo de la causa y gravedad de la enfermedad, dosis de 16-24 mg (hasta 48 mg) al día, repartidas en 3-4 (hasta 6) dosis durante 4-8 días. Durante la terapia con radiación así como en el tratamiento conservador de tumores cerebrales no operables pueden requerirse dosis bajas de mantenimiento con dexametasona.
- Asma severa aguda: en adultos, 8-20 mg, con repeticiones de 8 mg cada 4 horas.
- Enfermedades dermatológicas agudas graves: dosis diarias de 8 - 40 mg que pueden llegar a 100 mg en algunos casos según el tipo y extensión de la enfermedad, seguido de tratamiento a dosis decrecientes.
- Enfermedades autoinmunes en fase activa: ej. lupus eritematoso sistémico 6 - 16 mg /día.
- Artritis reumatoide activa: ej. formas destructivas rápidas 12 - 16 mg/día, manifestaciones extraarticulares 6 - 12 mg/día.
- Profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por citostáticos en el ámbito de los regímenes antieméticos: 10 - 20 mg, antes de iniciar la quimioterapia, seguido de 4-8 mg de dexametasona, 2-3 veces al día durante 1-3 días (en casos de quimioterapia moderadamente emetógena) o hasta un total de 6 días (en casos de quimioterapia altamente emetógena), si es necesario.

### **Fortecortín 1 mg y 4 mg comprimidos**

- Tratamiento de COVID-19: En pacientes adultos 6 mg vía oral, una vez al día hasta un máximo de 10 días.

#### *Población pediátrica:*

En pacientes pediátricos (adolescentes de al menos 12 años de edad) se recomienda tomar una dosis de 6 mg por vía oral 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.

Dependiendo de la enfermedad subyacente, los síntomas clínicos y la respuesta al tratamiento, la dosis puede ser reducida progresivamente hasta terminar, o reducirse hasta la dosis mínima de mantenimiento a la vez que se monitoriza el sistema adrenal, si es necesario. En principio, la dosis debe ser lo suficientemente elevada y la duración del tratamiento lo suficientemente larga, mientras que por otro lado debe mantenerse la mínima dosis durante el menor tiempo posible.

Generalmente, la reducción de dosis debe realizarse de forma escalonada.

Si después de la terapia inicial se considera necesario seguir con un tratamiento de mantenimiento, debe considerarse la posibilidad de seguir el tratamiento con prednisona/ prednisolona por producir menor supresión del córtex adrenal.

En caso de hipotiroidismo o cirrosis hepática, pueden ser suficientes dosis más bajas.

#### Población pediátrica

- Asma grave aguda: 0,15 - 0,3 mg/kg, seguido de 0,3 mg/kg cada 4-6 horas. Ver sección 4.4.

#### Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse, durante o después de las comidas, ingeridos con la ayuda de suficiente líquido.

Como norma general, la dosis total diaria se administra, a ser posible, de una sola vez por la mañana (tratamiento circadiano). No obstante, en pacientes que requieren de dosis altas es frecuente requerir varias administraciones al día para conseguir el máximo efecto.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Dependiendo de las dosis y duración del tratamiento, la insuficiencia adrenocortical inducida por los glucocorticoides puede persistir durante meses y en casos individuales hasta un año después de suspender el tratamiento. La insuficiencia adrenocortical aguda inducida por la terapia puede ser minimizada con una reducción lenta de la dosis si se planea la retirada.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con este medicamento puede incrementar el riesgo de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias e infecciones oportunistas. Los síntomas de infecciones manifiestas o en desarrollo pueden verse enmascarados haciendo, por tanto, el diagnóstico de las mismas más difícil. Infecciones latentes incluyendo tuberculosis o hepatitis B pueden verse reactivadas.

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

Debe prestarse especial atención en las siguientes situaciones:

- Infecciones bacterianas agudas y crónicas: utilizar tratamiento antibiótico específico. En pacientes con antecedentes de tuberculosis administrar sólo bajo la protección de fármacos antituberculosos.
- Linfadenitis post-vacunación con BCG.
- Antígeno HbsAg positivo, hepatitis crónica.
- Infecciones víricas agudas (ej. Hepatitis B, varicela herpes zoster), herpes simple, poliomiелitis, queratitis herpética, sarampión).  
Se recomienda especial precaución en pacientes con inmunosupresión o en pacientes que no hayan padecido sarampión o varicela y que estén en contacto con personas con sarampión o varicela. Estas enfermedades virales (varicela, sarampión) pueden presentar un curso especialmente grave en personas tratadas con glucocorticoides.
- Parasitosis y micosis sistémica (p. ej. nematodos, infección amebiana): tratamiento concomitante antimicótico y antiparasitario. En pacientes con fuerte infestación estrongiloide conocida o sospechada, los glucocorticoides pueden producir activación y diseminación.
- Entre 8 semanas antes y 2 semanas después de la vacunación profiláctica con vacunas vivas. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la administración de vacunas inactivadas es, en general,

posible. Sin embargo, debe considerarse que la reacción inmune y, por consiguiente, el resultado de la vacunación con vacunas inactivadas puede verse comprometido cuando se administran dosis altas de glucocorticoides.

- Úlcera péptica: se recomienda tratamiento concomitante con medicamentos antiulcerosos.
- Osteoporosis: dependiendo de la duración y de la dosis del tratamiento cabe esperar un impacto negativo sobre el metabolismo del calcio. Se recomienda administrar concomitantemente calcio y, si fuese necesario, vitamina D. En pacientes con osteoporosis preexistente, debería considerarse la necesidad de utilizar un tratamiento adicional. En casos de osteoporosis grave, sólo debe considerarse el tratamiento con dexametasona para indicaciones vitales o durante cortos periodos de tiempo.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hipertensión de difícil control: tratamiento combinando antihipertensivo y monitorización del paciente a intervalos regulares.
- Diabetes mellitus de difícil control: seguimiento clínico y ajuste del tratamiento antidiabético.
- Enfermedad psiquiátrica incluyendo riesgo de suicidio (también incluido en el historial psiquiátrico del paciente): se recomienda seguimiento neurológico y psiquiátrico.
- Glaucomas de ángulo cerrado, glaucomas de ángulo abierto, úlceras o lesiones corneales: se recomienda estrecha monitorización oftalmológica y terapia adecuada.

Debido al riesgo de perforación intestinal, dexametasona sólo se administrará en casos estrictamente necesarios y debidamente monitorizados en situaciones tales como:

- Colitis ulcerosa grave con riesgo de perforación sin irritación peritoneal.
- Diverticulitis.
- Enteroanastomosis (inmediatamente después de cirugía).

Los signos de irritación peritoneal posteriores a la perforación gastrointestinal pueden no aparecer en pacientes tratados con altas dosis de glucocorticoides.

Al administrar concomitantemente fluoroquinolonas y corticoesteroides, aumenta el riesgo de sufrir alteraciones en los tendones, tendinitis y roturas tendinosas.

En determinadas situaciones especiales de estrés físico durante el tratamiento con este medicamento (por ejemplo: trastornos febriles, accidentes, operaciones, partos), puede ser necesario un incremento temporal de la dosis diaria de corticoide.

Pueden producirse reacciones anafilácticas graves.

Cuando se finalice o sea necesario discontinuar un tratamiento de larga duración con glucocorticoides, deberá considerarse que existe riesgo de: exacerbación o recaída de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical aguda y síndrome de retirada de cortisona.

Una miastenia gravis concomitante puede inicialmente exacerbarse durante el tratamiento con este medicamento.

Las dosis altas de dexametasona requieren adecuados suplementos de potasio y restricciones de sodio en la dieta; y se deberán monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

La administración de dosis altas de dexametasona puede ocasionar bradicardia.

En la experiencia poscomercialización, se ha notificado síndrome de lisis tumoral (STL) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con riesgo elevado de STL, 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.

Los tratamientos de larga duración con dexametasona requieren monitorización médica regular (incluyendo un seguimiento oftalmológico cada 3 meses).

#### Pacientes de edad avanzada:

Debido al elevado riesgo de sufrir osteoporosis de los pacientes de edad avanzada, sólo debe administrarse dexametasona si el balance beneficio-riesgo de este tratamiento para el paciente ha sido estrictamente valorado.

#### 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.

#### Uso en deportistas:

Este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Población pediátrica

El uso de este medicamento durante la fase de crecimiento está sujeto a un estricto manejo del balance beneficio-riesgo (ver sección 4.8 “Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo”).

En caso de tratamientos de larga duración, el tratamiento debería ser intermitente o alterno.

Las evidencias disponibles sugieren efectos adversos sobre el desarrollo neurológico a largo plazo tras el tratamiento temprano (< 96 horas) de niños prematuros con enfermedad pulmonar crónica a dosis iniciales de 0,25 mg/h dos veces al día.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

AINEs: los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p.ej.: indometacina, salicilatos) incrementan el riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

Antidiabéticos orales, insulina: el efecto hipoglucemiante puede verse reducido.

Inductores enzimáticos CYP3A4 como la rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos y primidona pueden reducir el efecto de los corticoides.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A como ketoconazol e itraconazol, 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.

Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse reduciendo su eficacia.

Derivados cumarínicos (anticoagulantes orales): puede reducirse o mejorarse el efecto anticoagulante. La administración concomitante puede requerir el ajuste de la dosis del anticoagulante.

Estrógenos (ej. para uso anticonceptivo): pueden prolongar la vida media de los glucocorticoides. Por tanto, se intensifica el efecto clínico de los glucocorticoides.

Atropina y otros medicamentos anticolinérgicos: puede producirse un incremento de la presión intraocular durante el tratamiento con este medicamento.

Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede intensificarse como resultado de la deficiencia de potasio.

Saluréticos/laxantes: el uso concomitante con dexametasona puede intensificar la excreción de potasio.  
Praziquantel: los glucocorticoides pueden provocar una disminución de los niveles de praziquantel en sangre.

Inhibidores ECA: el uso concomitante incrementa el riesgo de alteraciones en los parámetros hematológicos.

Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe un aumento del riesgo de miopatía, cardiomiopatía.

Sustancias inmunosupresoras: incremento de la susceptibilidad a padecer infecciones y potencial exacerbación o manifestación de infecciones latentes (p.ej.: infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias y oportunistas). Además, en el caso de ciclosporina pueden elevarse los niveles de ciclosporina en sangre, lo que provoca un alto riesgo de sufrir convulsiones cerebrales.

Relajantes musculares no despolarizantes (rocuronio, vecuronio): puede prolongarse la relajación muscular.

Protirelina: la administración de glucocorticoides puede reducir el aumento de TSH.

Fluoroquinolonas: puede incrementar el riesgo de alteraciones del tendón.

Somatropina: Puede verse atenuado su efecto en casos de tratamientos a largo plazo con corticoides.

Antiácidos (p.ej.: hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio): el uso concomitante puede reducir la absorción de glucocorticoides y provocar la reducción de la eficacia de este medicamento. Por tanto, la toma de estos medicamentos debe espaciarse 2 horas.

Interferencia con valores de pruebas analíticas:

Investigaciones inmuno-moduladas (por ejemplo, tests de alergia): los resultados pueden ser inhibidos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

La dexametasona atraviesa la barrera placentaria. En el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, se deberá iniciar el tratamiento solo después de valorar los posibles riesgos y beneficios del mismo. La semivida de eliminación de la dexametasona puede verse prolongada.

No se pueden descartar alteraciones del crecimiento fetal en tratamientos de larga duración con corticoides durante el embarazo. La administración de corticosteroides a animales preñadas puede causar anomalías en el desarrollo fetal incluyendo fisura palatina, retraso del crecimiento intrauterino y efectos en el crecimiento y desarrollo cerebral. No hay evidencias de que los corticosteroides resulten en un incremento de la incidencia de anomalías congénitas como fisura palatina/labio leporino en humanos. Ver también sección 5.3.

Si el tratamiento con glucocorticoides se produce al final del embarazo, existe un riesgo de atrofia del córtex adrenal del feto que puede requerir una terapia sustitutiva de reducción gradual en el neonato.

## Lactancia

La dexametasona es excretada en la leche materna. Hasta el momento, se desconoce si la dexametasona produce daño alguno en el niño amamantado con leche materna. No obstante, se recomienda prescribir este medicamento durante el periodo de lactancia únicamente en aquellos casos en los que se considere imprescindible. Si la enfermedad requiere altas dosis de dexametasona es recomendable destetar al lactante.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No existe evidencia de que este medicamento tenga efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Dependiendo de la dosis y duración del tratamiento, pueden producirse las siguientes reacciones adversas, siguiendo la clasificación MedDRA de órganos y sistemas afectados:

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia y policitemia.

#### Trastornos endocrinos:

Supresión adrenal e inducción de síndrome de Cushing (cara de luna llena, adiposidad troncular).

#### Trastornos oculares:

Glaucoma, cataratas (en particular en conjunción con opacidad subcapsulares posteriores), empeoramiento de los síntomas de úlceras corneales, infecciones oculares fúngicas, víricas y bacterianas, empeoramiento de infecciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación iatrogénica esclerótica, coriorretinopatía, visión borrosa (ver también sección 4.4.).

#### Trastornos gastrointestinales:

Úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, molestias gástricas.

#### Alteraciones generales y en el lugar de administración:

Retraso en la cicatrización de las heridas.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad (p.ej. exantema), reacciones anafilácticas graves tales como: arritmia, broncoespasmo, descenso o incremento de la presión sanguínea, fallo circulatorio, paro cardíaco.

#### Infecciones e infestaciones:

Enmascaramiento de infecciones, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias e infecciones oportunistas), activación de strongiloidiasis (ver sección 4.4.).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Retención de sodio con edema, incremento de la excreción de potasio (que puede producir arritmias), aumento de peso, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento del apetito.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Atrofia muscular, debilidad muscular, miopatía, alteraciones del tendón, tendinitis, roturas tendinosas, osteoporosis (dosis dependiente, puede ocurrir incluso después de tratamientos de corta duración), osteonecrosis aséptica retraso de crecimiento en los niños, lipomatosis epidural, rupturas tendinosas.

Nota: La disminución excesivamente rápida de la dosis después de un tratamiento de larga duración puede causar síntomas como dolores musculares y articulares.

Trastornos del sistema nervioso:

Pseudotumor cerebral (especialmente en niños), manifestaciones y exacerbación de epilepsia (convulsiones).

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, alucinaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, aumento de la actividad, psicosis, manía, euforia, ansiedad, alteraciones del sueño, ideación suicida.

Trastorno del sistema reproductor y alteraciones de las mamas:

Alteración de la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acné esteroideo, estrías rojas, atrofia de la piel, petequias, telangiectasias, equimosis, hipertrichosis, dermatitis rosaceiforme (perioral), cambios en la pigmentación de la piel.

Trastornos vasculares:

Hipertensión, riesgo aumentado de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (también como síntoma de retirada después de tratamiento de larga duración), fragilidad capilar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos con frecuencia no conocida:

Frecuencia no conocida: Hipo.

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](http://www.notificaram.es).

## **4.9. Sobredosis**

No se conocen intoxicaciones agudas con dexametasona. En casos de sobredosificación crónica puede esperarse una intensificación de las reacciones adversas descritas (ver sección 4.8), especialmente las relacionadas con el sistema endocrino, el metabolismo y el equilibrio electrolítico.

No se conoce antídoto para dexametasona.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Glucocorticoides. Dexametasona.

Código ATC: H02AB02

La dexametasona es un glucocorticoide fluorado con acciones antiinflamatoria e inmunosupresora muy elevadas y escasa acción mineralocorticoide. Los corticoides inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación, así como en la respuesta inmunológica. Esto se traduce en que reducen la vasodilatación, disminuyen el exudado de fluido, la actividad leucocitaria, la agregación y desgranulación de los neutrófilos, la liberación de enzimas hidrolíticos por los lisosomas, la producción de radicales libres de tipo superóxido y el número de vasos sanguíneos (con menor fibrosis) en los procesos crónicos. Las dos acciones se corresponden con un mismo mecanismo que consiste en la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima que libera los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos.

La dexametasona posee una duración de acción larga y un efecto glucocorticoide 7,5 veces mayor que el de prednisona o prednisolona y 30 veces mayor que el de la hidrocortisona.

Si es necesario un tratamiento a largo plazo con corticoides, la inducción potencial de la insuficiencia adrenocortical transitoria debe tomarse en cuenta. Debido a la acción de larga duración (semivida biológica de 36 horas), una administración continuada puede resultar en supresión adrenocortical permanente y finalmente atrofia.

El ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)<sup>1</sup> 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 solo 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 recibían ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea, el 60% recibían solo 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 tasas 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 tasas, 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 tasas, 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 tasas, 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 tasas, 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 tasas, 1,48; IC al 95%: 1,16 a 1,90), seguidos por el oxígeno solo (índice de tasas, 1,15 ;IC al 95%: 1,06 a 1,24) sin ningún efecto beneficioso en los pacientes que no recibían oxígeno (índice de tasas, 0,96 ; IC al 95%: 0,85 a 1,08).

<sup>1</sup> [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)

Resultado	Dexametasona (N=2.104)	Cuidados habituales (N=4.321)	Índice de tasa o de riesgo (95% IC)*
	n° /n° total de pacientes (%)		
<b>Variable primaria</b>			
Mortalidad a 28 días	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 – 0,93)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>			
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 tasas se han ajustado por edad para los resultados de mortalidad a 28 días y alta hospitalaria. Los índices de riesgos se han ajustado por edad para los resultados de recepción de ventilación mecánica invasiva o muerte y sus subapartados.

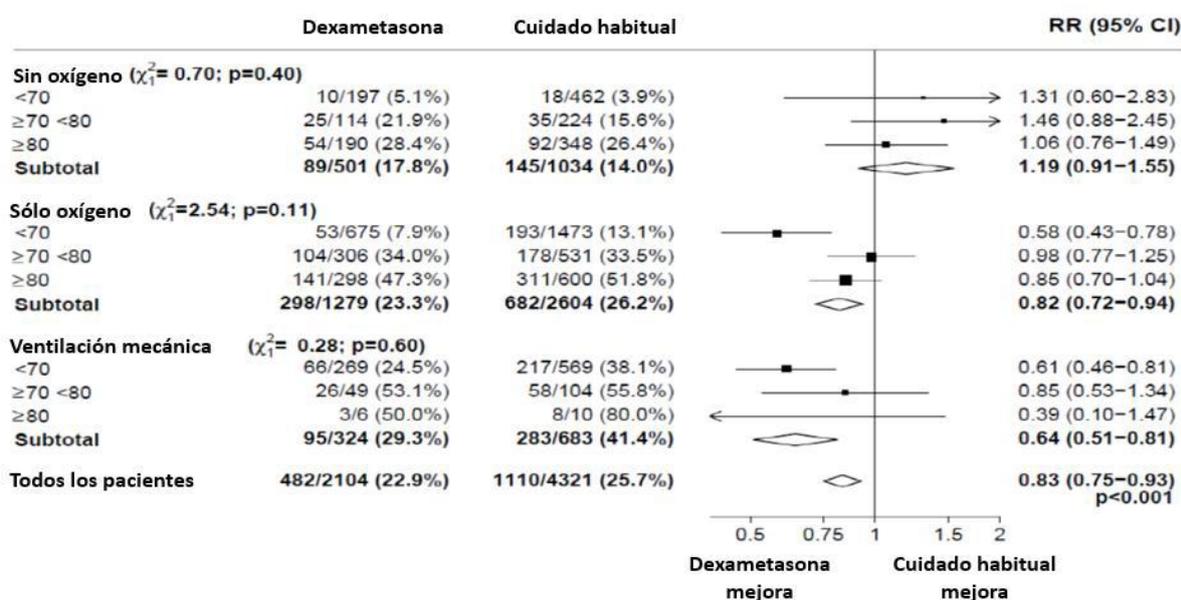
\*\*De esta categoría se excluyen los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización

### Seguridad

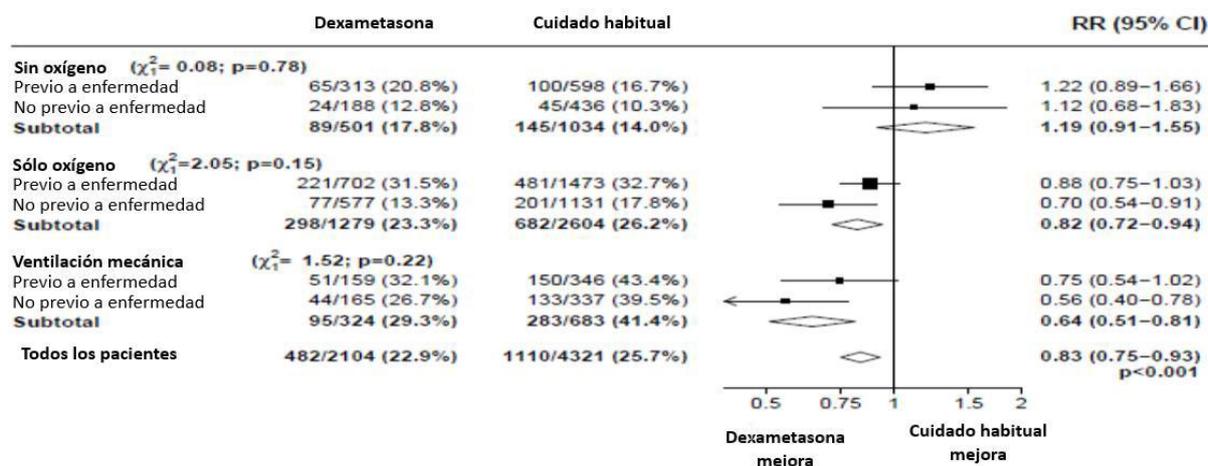
Hubo cuatro acontecimientos adversos graves (AAG) relacionados con el tratamiento del estudio: dos AAG de hiperglucemia, un AAG de psicosis inducida por esteroides y un AAG de una hemorragia gastrointestinal alta. Todos los eventos fueron resueltos.

### 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<sup>2</sup>*



## 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<sup>3</sup>



<sup>2,3</sup>(fuente: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La dexametasona se absorbe rápida y casi completamente en el estómago y en el intestino delgado después de su administración por vía oral. La biodisponibilidad tras administración oral es del 80-90%. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 y 2 horas después de su administración.

### Distribución

Se une de forma dosis-dependiente a la albúmina plasmática. A altas dosis, la mayoría circula libremente en plasma sanguíneo y en casos de hipoalbuminemia, aumenta la proporción de corticoide no unido a proteínas (activo).

### Metabolismo o Biotransformación

La semivida de eliminación plasmática media de la dexametasona en adultos es aproximadamente de 250 minutos (+ 80 minutos). Debido a que la semivida de eliminación supera las 36 horas, la administración diaria continuada de dexametasona puede provocar acumulaciones y sobredosis.

### Eliminación

La dexametasona se excreta principalmente por vía renal en forma de alcohol de dexametasona libre. Metabolización de la dexametasona puede tener también lugar hasta cierto punto. Los metabolitos son principalmente excretados vía renal en forma de glucuronatos o sulfatos. La insuficiencia renal no afecta significativamente la excreción de dexametasona. En cambio, en trastornos graves de la función hepática, la semivida de eliminación se encuentra aumentada.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

### *Toxicidad aguda:*

Los glucocorticoides poseen una toxicidad aguda muy baja. Dentro de los primeros siete días y tras una administración única oral de dexametasona, la  $DL_{50}$  fue alrededor de 16 g/kg de peso corporal en el ratón y

alrededor de 3 g/kg de peso corporal en la rata. Después de una dosis única subcutánea, la  $DL_{50}$  fue en ratones de aprox. 700 mg dexametasona/kg de peso corporal y de aprox. 120 mg/kg de peso corporal en ratas en los primeros siete días. Tras observación durante un periodo de 21 días, los valores disminuyeron y esta disminución se interpreta como consecuencia de enfermedades infecciosas graves causadas por la inmunosupresión inducida por los glucocorticoides.

*Toxicidad crónica:*

No se poseen datos sobre la exposición a toxicidad crónica en humanos o animales. Asimismo, no se han descrito síntomas de intoxicación causados por corticoides. Sin embargo, es probable que el tratamiento de larga duración en humanos y a dosis superiores a 1,5 mg/día produzca acusadas reacciones adversas (ver sección 4.8).

*Potencial mutagénico y teratogénico:*

Los resultados de investigaciones realizadas con glucocorticoides no han mostrado propiedades genotóxicas clínicamente relevantes.

*Toxicidad en la reproducción:*

En estudios con animales se observó fisura palatina en ratas, ratones, hámsteres, conejos, perros y primates pero no en caballos ni ovejas. En algunos casos estas divergencias se combinaron con defectos del sistema nervioso central y el corazón. En primates, se vieron efectos en el cerebro tras la exposición. Además, puede retardarse el crecimiento intrauterino. Todos estos efectos se observaron a dosis alta

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Fortecortín 1 mg comprimidos:*

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio

*Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos:*

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco, povidona y estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

*Fortecortín 1 mg comprimidos:*

5 años

*Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos:*

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

*Fortecortín 1 mg comprimidos:*

Conservar por debajo de 30°C.

*Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos:*

No se precisan condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

*Fortecortín 1 mg comprimidos:*

Envases conteniendo 30 y 500 comprimidos

Placa de blíster PVC/Aluminio

*Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos:*

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Placa de blíster PVC/PVDC/Aluminio.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Laboratorios ERN, S.A.

Perú, 228

08020 Barcelona, España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fortecortín 1 mg comprimidos: EN.32.224

Fortecortín 4 mg comprimidos: 70032

Fortecortín 8 mg comprimidos: 70078

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

Fortecortín 1 mg comprimidos: 25/06/1959

Fortecortín 4 y 8 mg comprimidos: 22/09/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2023