

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexametasona Kern Pharma 7,2 mg solución inyectable
Dexametasona fosfato

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1,8 ml contiene 7,2 mg de dexametasona fosfato (como fosfato sódico de dexametasona 7,87 mg), que equivale a 6 mg de dexametasona base.

Cada mililitro de solución inyectable 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 incolora y transparente

pH: 7 - 8,5

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dexametasona Kern Pharma 7,2 mg está indicada para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos y adolescentes (de por lo 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

Este medicamento contiene 7,2 mg de dexametasona fosfato por ampolla, que equivalen a 6 mg de dexametasona base.

Se recomienda la siguiente pauta de dosificación:

Adultos

Para el tratamiento de Covid-19, 7,2 mg de dexametasona fosfato (1 ampolla, que equivale a 6 mg de dexametasona base) por vía intravenosa, una vez al día hasta un máximo de 10 días.

Población pediátrica

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 (1 ampolla, que equivale a 6 mg de dexametasona base) una vez al día hasta un máximo de 10 días.

Población de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se requiere ajuste de dosis

Forma de administración

Vía intravenosa. Este medicamento puede ser administrado directamente o puede ser adicionado a solución de suero fisiológico, suero glucosado o solución Ringer y administrado por goteo.

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

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La inyección intravenosa está contraindicada en caso de infecciones sistémicas a menos que se utilice tratamiento antiinfeccioso específico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos relacionados con la inducción de insuficiencia adrenocortical

La administración de glucocorticoides puede inducir insuficiencia adrenocortical, especialmente si se administran dosis altas durante un tiempo prolongado.

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 por una reducción lenta de la dosis si se planea la retirada.

Cuando se finalice o discontinúe un tratamiento de larga duración con glucocorticoides, deberán considerarse las siguientes situaciones de riesgo: exacerbación o recaída de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical aguda y síndrome de retirada de cortisona.

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.

Riesgos relacionados con la inmunosupresión

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.

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, herpes zoster, herpes simple, varicela, poliomielitis, queratitis herpética, sarampión).

Se recomienda especial precaución en pacientes con el sistema inmune suprimido o en pacientes que no hayan padecido sarampión o varicela y que estén en contacto con personas con sarampión o varicela. Estas enfermedades virales pueden presentar un curso especialmente severo en personas tratadas con glucocorticoides.

- Parasitosis y micosis sistémica (p. ej. nematodos, infección amebiana): tratamiento concomitante antimicótico y antiparasitario. En pacientes con infestación estrongiloide conocida o sospechada, los glucocorticoides pueden producir activación y diseminación.
- Aproximadamente entre 8 semanas antes y 2 semanas después de la vacunación profiláctica con una vacuna con organismos vivos.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la administración de vacunas inactivadas es, en principio, posible. Sin embargo, debe considerarse que la reacción inmune y, por consiguiente, el resultado de la vacunación puede verse comprometido cuando se administran dosis altas de glucocorticoides.

Interferencia con pruebas de laboratorio

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 reacciones dérmicas a los tests de alergia.
- Pruebas inmunológicas moduladas (por ejemplo, test de alergia): los resultados pueden mostrar falsos negativos.

Alteraciones del balance electrolítico y de glucosa

Diabetes mellitus de difícil control: se recomienda seguimiento clínico y ajuste del tratamiento antidiabético.

Dosis altas de dexametasona requieren adecuados suplementos de potasio y restricciones de sodio en la dieta y se deben monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Riesgos relacionados con lesiones gastrointestinales

Úlcera péptica: se recomienda tratamiento concomitante con medicamentos antiulcerosos.

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

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

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

Riesgos relacionados con el impacto en el sistema musculoesquelético

Osteoporosis: dependiendo de la duración y de la posología 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 tratamiento adicional. En casos de osteoporosis severa, sólo debe considerarse el tratamiento con este medicamento en situaciones que comprometan la vida del paciente o durante cortos periodos de tiempo.

Al administrar concomitantemente fluoroquinolonas y corticosteroides, aumenta el riesgo de sufrir alteraciones en el tendón, tendinitis y roturas tendinosas (ver sección 4.5).

Riesgos cardíacos y vasculares

Insuficiencia cardíaca severa: monitorización exhaustiva.

Hipertensión de difícil control: se recomienda tratamiento combinando antihipertensivo y monitorización del paciente a intervalos regulares.

La administración de dosis altas de dexametasona puede ocasionar bradicardia en algunos pacientes.

Otros riesgos

Enfermedad psiquiátrica incluyendo riesgo de suicidio (también incluido en el historial psiquiátrico del paciente): se recomienda seguimiento neurológico y psiquiátrico del paciente.

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.

Pueden producirse reacciones anafilácticas graves.

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

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.

Este medicamento debe ser administrado lentamente (en 2 - 3 minutos) por vía intravenosa, ya que en caso de administración demasiado rápida del medicamento, pueden aparecer efectos adversos indolores pero desagradables como sensación de hormigueo o parestesia y que pueden prolongarse hasta los 3 minutos de duración.

En la experiencia postcomercialización 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.

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 (ver sección 4.5).

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).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

Debido al riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento, el uso de este medicamento durante la fase de crecimiento en niños debe estar estrictamente indicado, tras haber valorado el balance beneficio-riesgo.

Pacientes ancianos:

Debido al elevado riesgo de sufrir osteoporosis de los pacientes mayores de 65 años, sólo debe administrarse este medicamento en estos casos si el balance beneficio-riesgo de este tratamiento para el paciente ha sido estrictamente valorado.

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene dexametasona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

En mujeres postmenopáusicas, este medicamento puede incrementar el riesgo de osteoporosis.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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 de reducción de glucosa en sangre puede verse reducido.
- Inductores enzimáticos CYP3A4 como la rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos y primidona: pueden reducir el efecto de los corticoides.
- Inhibidores enzimáticos CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol y ciertos medicamentos antirretrovirales (como ritonavir, cobicistat) pueden intensificar el efecto de los corticoides.
- Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse reduciendo su eficacia.
- Derivados cumarínicos (anticoagulantes orales): puede reducirse o incrementarse el efecto anticoagulante. La administración concomitante puede requerir el ajuste de la dosis del anticoagulante.
- Estrógenos (ej. para uso anticonceptivo): puede 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.
- Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede intensificarse como resultado de la deficiencia de potasio.
- Saluréticos/laxantes: el uso concomitante 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: la relajación muscular puede verse prolongada.
- Protirelina: la administración de glucocorticoides puede reducir el aumento de TSH.
- Fluoroquinolonas: puede incrementar el riesgo de alteraciones del tendón.
- Anfotericina B: puede aumentarse el riesgo de hipopotasemia.
- Albendazol: el uso simultáneo puede aumentar los niveles plasmáticos del metabolito activo de albendazol.

Vacunas: el uso concomitante puede conducir a una respuesta inmunológica inadecuada a la vacuna

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 el balance beneficio-riesgo del mismo. La semivida de eliminación de la dexametasona puede verse prolongada.

En estudios con animales, se ha visto que la dexametasona puede causar anomalías en el desarrollo incluyendo fisura palatina, retraso del crecimiento intrauterino y efectos en el crecimiento y desarrollo del cerebro (ver sección 5.3). No hay evidencia de que los corticosteroides resulten en una mayor incidencia de anomalías congénitas, como labio leporino y fisura palatina en el hombre.

No se pueden descartar alteraciones del crecimiento fetal en tratamientos de larga duración con glucocorticoides durante el embarazo. 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.

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

Los glucocorticoides son excretados a la leche materna. Hasta el momento, no se conoce que la dexametasona produzca daño alguno en el niño amamantado con leche materna. No obstante, se recomienda administrar este medicamento durante el periodo de lactancia únicamente en aquellos casos en los que se considere imprescindible. Si el tratamiento requiere altas dosis de dexametasona, deberá destetarse al lactante.

Fertilidad

Los efectos de este medicamento en la fertilidad no han sido estudiados.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias de la influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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.

A continuación se detallan las reacciones adversas siguiendo la clasificación MedDRA de órganos y sistemas.

La terminología de frecuencia de las reacciones adversas se ajusta a las siguientes definiciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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.

MedDRA	Frecuentes (entre $\geq 1/100$ y $\leq 1/10$ de los pacientes)	Poco frecuentes (entre $\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$ de los pacientes)	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones			Enmascaramiento de infecciones y reactivación de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias e infecciones oportunistas, ver sección 4.4), reactivación de estrongiloidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfopenia, eosinopenia	Leucocitosis, policitemia
Trastornos del sistema inmunológico	Susceptibilidad aumentada a las infecciones, candidiasis	Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica (con síntomas como arritmia, broncoespasmo,

	orofaríngea.		descenso o incremento de la presión sanguínea, fallo circulatorio o paro cardíaco)
Trastornos endocrinos	insuficiencia adrenocortical e inducción de síntomas parecidos al síndrome de Cushing (cara de luna llena, adiposidad troncular y erupciones acneiformes)*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Hipocalcemia	Retención de sodio, incremento de la excreción de potasio (que puede producir arritmias), diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos		Trastorno psicótico	Manía, depresión, alucinaciones, labilidad afectiva, irritabilidad, estado de ánimo eufórico, ansiedad, trastorno del sueño, intento de suicidio (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso		Presión intracraneal aumentada, trastorno del sistema nervioso	Lipomatosis epidural, manifestación y exacerbación de epilepsia (convulsiones), hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares	Catarata (en particular en conjunción con opacidad subcapsular posterior)		Glaucoma, visión borrosa (ver sección 4.4), coriorretinopatía, exacerbación de los síntomas de úlceras corneales: infección ocular fúngica (Candida albicans), víricas y bacterianas, empeoramiento de infecciones bacterianas de la córnea, ptosis palpebral, midriasis, edema conjuntival, trastorno de la

			esclerótica, exoftalmos (reversibles)
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca	cardiomiopatía hipertrófica en bebés prematuros (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Sofocos*	Acontecimiento tromboembólico, hipertensión	Mayor riesgo de arteriosclerosis, vasculitis (como síntoma de retirada tras tratamientos de larga duración), fragilidad capilar
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gástrica*	Pancreatitis aguda	Hipo, molestia abdominal, hemorragia gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteración de la cicatrización, reacción local, hirsutismo*, hiperpigmentación de la piel*, esclerodermia*	Hiperhidrosis	Acné, dermatitis perioral, estrías en la piel, atrofia de la piel, Petequias, telangiectasia, equimosis, hipertrichosis
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Osteoporosis, pérdida de masa ósea, atrofia muscular **	Debilidad muscular	Molestia del tendón, tendinitis, rotura de tendón, osteonecrosis, retraso de crecimiento en los niños
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema	Disfunción eréctil
Exploraciones complementarias			Peso aumentado, Tolerancia a la glucosa disminuida

* Reacciones adversas descritas a altas dosis

**Reacciones adversas descritas con tratamientos prolongados

Con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas se han descrito, como poco frecuentes, 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.

Las siguientes reacciones 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.

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

No se conocen intoxicaciones agudas con dexametasona. En casos de sobredosificación crónica puede aparecer 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

Efectos farmacodinámicos

La dexametasona es un glucocorticoide monofluorado con un amplio espectro de acción. Posee elevadas propiedades antiinflamatorias, antialérgicas, estabilizantes de la membrana, mejorando el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos.

Mecanismo de acción

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

Glucocorticoides como la dexametasona ejercen su acción biológica mediante la activación de la transcripción de los genes corticoide-sensibles. Los efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos se inducen, entre otras cosas, mediante la reducida formación, liberación y actividad de los mediadores antiinflamatorios y a través de la inhibición de funciones específicas y migración de las células inflamatorias. Además, los corticoides pueden inhibir los efectos de linfocitos T y macrófagos sensibilizados sobre las células dianas.

Eficacia clínica y seguridad

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 o 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% de enfermedades pulmonares crónicas.

VARIABLES PRIMARIAS

La mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de dexametasona que en el grupo de cuidados habituales, con muertes notificadas en 482 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 el criterio de valoración primario, 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)
Variable secundaria			
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)

* Las tasas de incidencia 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 subapartados.

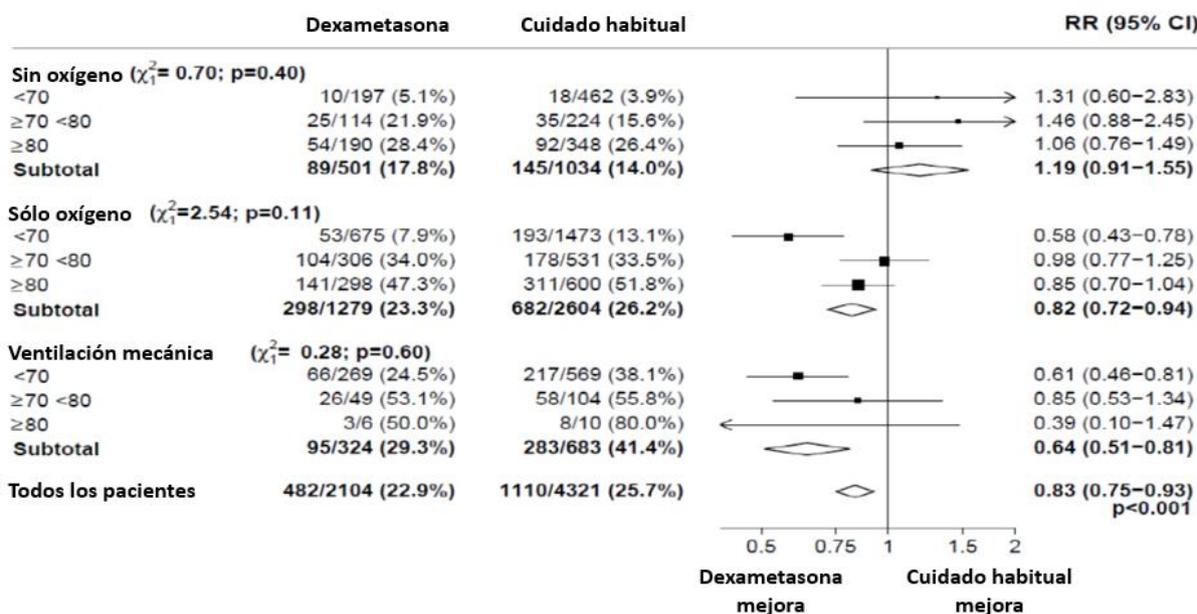
**De esta categoría se excluyen los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización

SEGURIDAD

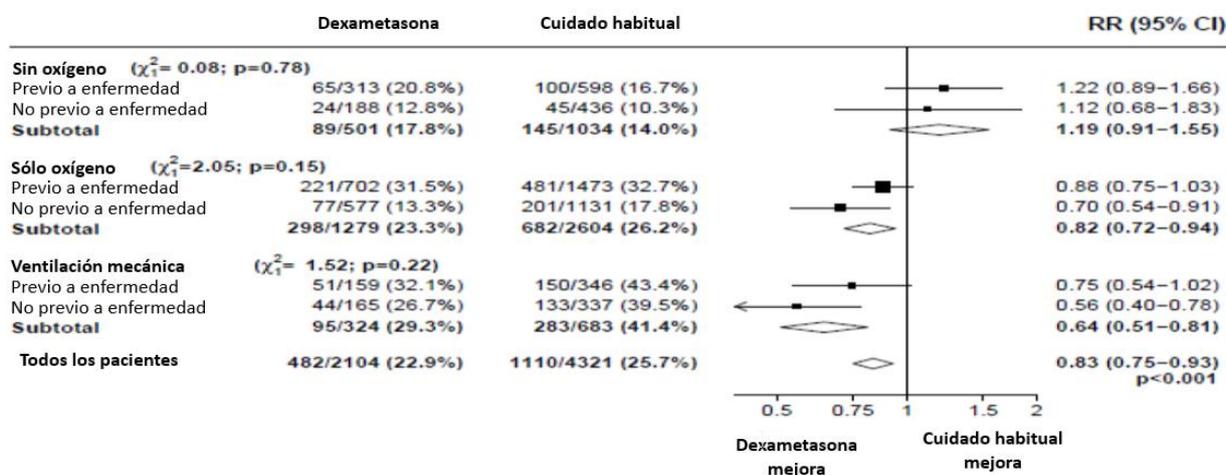
Hubo cuatro acontecimientos adversos graves (AAG) relacionados con el tratamiento del estudio: dos AAG de hiperglucemia, un AAG de psicosis inducida por esteroides y un AAG de una hemorragia gastrointestinal superior. Todos los eventos fueron resueltos.

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

Absorción

Tras la inyección de dexametasona fosfato por vía intravenosa, la hidrólisis del éster sucede muy rápidamente. En seres humanos, los niveles sanguíneos del alcohol de dexametasona libre alcanzan los valores máximos transcurridos 10 minutos desde la inyección del éster. Un total del 90% de dexametasona fosfato se convierte en alcohol libre.

Distribución

Fundamentalmente, la dexametasona se une a la albúmina plasmática de forma dosis-dependiente. A muy altas dosis, la mayoría circula libremente en plasma sanguíneo, es decir, sin unirse a proteínas.

Los niveles máximos de dexametasona en líquido cefalorraquídeo se alcanzan 4 horas después de la administración intravenosa de dexametasona radiomarcada y asciende a aproximadamente 1/6 de la concentración plasmática medida en ese momento. La concentración de dexametasona en el líquido cefalorraquídeo, disminuye lentamente, siguiendo aún presentes hasta 2/3 de la concentración máxima a las 24 horas después de la inyección.

Biotransformación

El metabolismo de dexametasona ocurre en el hígado en cierta medida. CYP 3A4 está implicado en el metabolismo oxidativo de dexametasona *in vitro*.

Eliminación

La dexametasona se excreta principalmente por vía renal en forma de alcohol de dexametasona libre. Tras la conjugación con ácido glucurónico o ácido sulfúrico en el hígado, los metabolitos son principalmente excretados vía renal en forma de glucuronatos o sulfatos. La semivida de eliminación sérica de dexametasona en adultos es de aproximadamente 4 horas. Debido a que la semivida biológica supera las 36 horas, la administración diaria continuada de dexametasona puede provocar acumulaciones y sobredosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de dexametasona por vía oral es muy baja. 20 mg de la dosis terapéutica humana alta es inferior a 1/1.000 de la LD50 oral determinada en ratones, ratas y conejos. También, en administración subcutánea (s.c.) o intraperitoneal (i.p.) se ha determinado una toxicidad aguda baja durante los 7 primeros días, con una DL50 de unos 600 mg/kg de peso corporal (s.c.) y 410 mg/kg de peso corporal (i.p.) en ratón y 216 mg/kg de peso corporal (s.c.) y 54 mg/kg de peso corporal (i.p.) en ratas.

En estudios en animales, se ha observado fisura palatina en ratas, ratones, hámsteres, conejos, perros y primates pero no en caballos y ovejas. En algunos casos esta alteración se combinó con defectos del sistema nervioso central y del corazón. En los primates, los efectos en el cerebro se observaron tras la exposición a dexametasona al comienzo del último mes de gestación. Además, el crecimiento intrauterino puede retrasarse. Todos estos efectos se observaron en altas dosis.

No se considera que los glucocorticoides, incluida la dexametasona, posean actividad mutagénica o carcinogénica clínicamente relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de disodio

Citrato de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años.

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 7,2 mg 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 10 ampollas de vidrio tipo I conteniendo 1,8 ml de solución inyectable (7,2 mg de dexametasona fosfato, que equivalen a 6 mg de dexametasona base).

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, este medicamento 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

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022