

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dexametasona Kalceks 4 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene fosfato sódico de dexametasona, equivalente a 4 mg de dexametasona fosfato.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene aproximadamente 3 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles.

pH de la solución entre 7,0-8,5

Osmolalidad 270-310 mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

1. *Vía sistémica*

Dexametasona Kalceks solución inyectable y para perfusión se utiliza a menudo después de un tratamiento de urgencia iniciado en dosis altas:

- Tratamiento y profilaxis del edema cerebral asociado a tumores cerebrales (en el posoperatorio y después de la radiación con rayos X) y después de un traumatismo de la medula espinal.
- Estado de choque anafiláctico (por ejemplo, reacción a un medio de contraste) en combinación con adrenalina, antihistamínicos y reposición de volumen adecuada (precaución: jeringas mixtas).
- Choque politraumático/profilaxis del choque pulmonar postraumático.
- Exacerbaciones graves del asma (sólo con simpaticomiméticos concomitantes).
- Dermatitis aguda grave (por ejemplo, pénfigo vulgar, eritrodermia).
- Enfermedades graves de la sangre (por ejemplo, púrpura trombocitopénica o anemia hemolítica, como parte de la medicación concomitante de los tratamientos de la leucemia).
- Tratamiento de segunda línea para la insuficiencia adrenocortical aguda (crisis adisoniana).

Dexametasona Kalceks está indicado en el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso corporal de al menos 40 kg) que requieren oxigenoterapia complementaria.

2. *Vía local*

- Terapia periarticular e infiltrativa, por ejemplo, en periartrosis escapulohumeral, epicondilitis, bursitis, tendovaginitis, estiloiditis.
- Inyección intraarticular, por ejemplo, en la artritis reumatoide, si hay articulaciones individuales afectadas o que no responden adecuadamente al tratamiento sistémico, reacciones inflamatorias acompañantes en la artritis reumatoide.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología depende de la gravedad de los síntomas patológicos, de la respuesta individual del paciente y del tamaño de la articulación, en el uso intraarticular.

Los glucocorticoides deberán usarse únicamente durante el tiempo y a dosis tan bajas como sea absolutamente necesario para lograr y mantener el efecto terapéutico deseado.

En caso de que sean necesarias dosis elevadas en un determinado tratamiento, debe considerarse el uso de medicamentos que contengan dexametasona a mayor concentración/volumen.

1. Vía sistémica

Para el tratamiento y profilaxis del edema cerebral asociado a tumores cerebrales (en el posoperatorio y después de la radiación con rayos X) y después de un traumatismo de la medula espinal

En función de la causa y la gravedad, la dosis inicial es 8-10 mg (hasta 80 mg), por vía intravenosa, luego, 16-24 mg (hasta 48 mg)/día, divididos en 3-4 (6) dosis únicas intravenosas durante 4-8 días. Durante la radioterapia y en el tratamiento conservador de tumores cerebrales inoperables puede ser necesaria la administración a largo plazo de dosis más bajas de dexametasona fosfato.

En caso de **choque anafiláctico**, primero inyección intravenosa de adrenalina, luego inyección de 40-100 mg (niños 40 mg) por vía intravenosa, repetida según sea necesario.

Choque politraumático/profilaxis del choque pulmonar postraumático

Inicialmente, de 40-100 mg (niños, 40 mg) por vía intravenosa, repetición de la dosis después de 12 horas, o cada 6 horas 16-40 mg durante 2-3 días.

Para las **exacerbaciones graves del asma**, de 8-40 mg vía intravenosa, lo antes posible; si es necesario, inyecciones repetidas de 8 mg cada 4 horas.

Para la **dermatosis aguda grave** y las **enfermedades graves de la sangre**, tratamiento inicial con 20-40 mg de dexametasona fosfato intravenosos y tratamiento posterior, según la gravedad del caso, con la misma dosis diaria o dosis más bajas en los primeros días y cambio a la terapia oral.

Para el tratamiento de la **insuficiencia adrenocortical aguda** (crisis adisoniana), iniciar el tratamiento con 4-8 mg de dexametasona fosfato por vía intravenosa.

Para el tratamiento de COVID-19

Pacientes adultos: 6 mg por vía intravenosa, una vez al día durante un máximo de 10 días.

Personas de edad avanzada, insuficiencia renal, insuficiencia hepática [tratamiento a dosis bajas (6 mg diarios) y de corta duración]: No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica: A los pacientes pediátricos (adolescentes a partir de 12 años con un peso corporal de al menos 40 kg) se les recomienda utilizar 6 mg por vía intravenosa, una vez al día, durante un máximo de 10 días.

La duración del tratamiento debe guiarse por la respuesta clínica y los requisitos individuales del paciente.

2. Vía local

Para el tratamiento infiltrativo local, periarticular e intraarticular, en condiciones estrictamente asépticas, inyección de 4 mg u 8 mg de dexametasona fosfato. Para la inyección en una articulación pequeña, es suficiente con 2 mg de dexametasona fosfato. Según la gravedad de la enfermedad, no deben realizarse más

de 3-4 infiltraciones o 3-4 inyecciones por articulación. El intervalo entre las inyecciones no debe ser inferior a 3-4 semanas.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver también sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática grave puede ser necesario un ajuste de la dosis (ver también sección 5.2).

Población pediátrica

En niños de hasta 14 años de edad, durante el tratamiento a largo plazo, debe introducirse un intervalo de 4 días sin tratamiento (terapia intermitente) después de cada 3 días de tratamiento, debido al riesgo de trastornos del crecimiento.

Forma de administración

Vía intravenosa, intramuscular, intraarticular o local (infiltración).

La solución inyectable y para perfusión de Dexametasona Kalceks se administra generalmente por vía intravenosa lenta (2-3 minutos) en enfermedades agudas, mediante inyección o por perfusión. Sin embargo, también puede administrarse por vía intramuscular (sólo en casos excepcionales), como infiltración local o por vía intraarticular.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infección fúngica sistémica; infección sistémica a menos que se use un tratamiento antiinfeccioso específico.

La inyección intraarticular está contraindicada en casos de:

- infecciones en el interior o en las inmediaciones de la articulación a tratar;
- artritis bacteriana;
- inestabilidad de la articulación a tratar;
- diátesis hemorrágica (espontánea o debida a anticoagulantes);
- calcificación periarticular;
- osteonecrosis avascular;
- rotura del tendón;
- articulación de Charcot.

La infiltración sin terapia causal adicional está contraindicada en presencia de infecciones dentro del área de administración.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia adrenocortical aguda

La interrupción brusca del tratamiento durante más de 10 días puede provocar la aparición de una insuficiencia adrenocortical aguda. Por lo tanto, la dosis debe reducirse lentamente si se prevé la interrupción. Dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento, la insuficiencia adrenocortical causada por el tratamiento con glucocorticoides puede persistir durante varios meses y, en casos individuales, durante más de un año tras la interrupción del tratamiento.

Si durante el tratamiento con dexametasona fosfato se producen situaciones particulares de estrés físico (por ejemplo, accidente, cirugía, parto), puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. La administración de glucocorticoides también puede ser necesaria en situaciones de estrés físico si la insuficiencia adrenocortical persiste tras la finalización del tratamiento.

Riesgo de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias y oportunistas

El tratamiento con dexametasona fosfato puede aumentar el riesgo de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias y oportunistas debido al efecto inmunodepresor.

Los síntomas de una infección manifiesta, o en desarrollo, pueden quedar enmascarados, lo que puede dificultar el diagnóstico. Hay que tener especial precaución en las infecciones víricas agudas (hepatitis B, herpes zóster, herpes simple, varicela, queratitis herpética). En el caso de las infecciones bacterianas agudas y crónicas debe utilizarse un tratamiento antibiótico específico.

Las infecciones latentes, como la tuberculosis o la hepatitis B, pueden reactivarse. En pacientes con antecedentes de tuberculosis, la dexametasona debe utilizarse sólo con la profilaxis tuberculostática.

En caso de micosis generalizadas, debe utilizarse una terapia antifúngica concomitante.

En caso de ciertas enfermedades parasitarias (infección amebiana, nematodos), debe utilizarse un tratamiento antiparasitario simultáneo. En pacientes con certeza o sospecha de infección por lombrices intestinales, los glucocorticoides pueden provocar su activación y proliferación.

Uso simultáneo de corticoesteroides

Los corticoesteroides sistémicos no deben suspenderse en los pacientes que ya están tratados con corticoesteroides sistémicos (orales) por otras razones (por ejemplo, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica) pero que no requieren oxígeno suplementario.

Crisis de feocromocitoma

Se han notificado casos de crisis de feocromocitoma, que pueden ser mortales, tras la administración de corticoesteroides sistémicos. Los corticoesteroides sólo deben administrarse a pacientes con feocromocitoma sospechoso o identificado tras una evaluación adecuada de riesgo/ beneficio.

Se requiere un cuidado especial en las siguientes situaciones:

- Aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de las vacunaciones profilácticas con vacunas vivas: El curso de las enfermedades víricas puede ser especialmente grave en pacientes tratados con dexametasona. Están especialmente en riesgo los niños inmunodeprimidos, así como las personas que aún no han tenido sarampión o varicela. Si estas personas entran en contacto con personas con sarampión o varicela durante el tratamiento con dexametasona, deben consultar inmediatamente a su médico, quien puede instaurar un tratamiento preventivo si es necesario. Véase también « *Vacunas* » a continuación.
- Osteoporosis: En función de la dosis y de la duración del tratamiento, debe preverse un efecto negativo sobre el metabolismo del calcio; por lo tanto, es necesaria la administración de suplementos de calcio y se recomienda la administración de vitamina D. Debe considerarse un tratamiento adicional en pacientes con osteoporosis preexistente. En pacientes con osteoporosis grave, utilizar sólo en situaciones de riesgo vital o durante períodos cortos. En pacientes de edad avanzada, debe hacerse un análisis específico de beneficio/riesgo y se requiere vigilancia de los efectos indeseables, como la osteoporosis.
- Diabetes mellitus: Vigilancia clínica y ajuste del tratamiento antidiabético.
- Antecedentes psiquiátricos, incluido el riesgo de suicidio (pasado o presente): Se propone vigilancia neurológica o psiquiátrica.
- Insuficiencia renal: Tratamiento eficaz concomitante de la enfermedad subyacente y vigilancia continua.
- Miastenia grave: Es posible un agravamiento inicial de los síntomas tras la administración de corticoesteroides; por lo tanto, es necesario una selección cuidadosa y cautelosa de la dosis inicial.

Trastornos gastrointestinales

En pacientes con úlceras gastrointestinales, está indicado el tratamiento concomitante con agentes antiulcerosos, así como una cuidadosa observación (incluida la moitorización con rayos X o gastroscopia).

Debido al riesgo de perforación intestinal, la dexametasona fosfato sólo puede utilizarse cuando esté claramente indicado, junto con una supervisión adecuada, en pacientes con:

- colitis ulcerosa grave con perforación inminente;
- formación de abscesos o infecciones purulentas;
- diverticulitis;
- anastomosis intestinal (en el postoperatorio inmediato).

Los pacientes que usan dosis altas de glucocorticoides pueden no tener signos de irritación peritoneal secundarios a la perforación gastrointestinal.

Riesgo de alteraciones de los tendones

El riesgo de alteraciones de los tendones, tendinitis, así como de la rotura de tendones, aumenta con el uso simultáneo por vía oral de fluoroquilonas y glucocorticoides.

Vacunas

En principio es posible la vacunación con vacunas inactivadas. Sin embargo, hay que recordar que las dosis mayores de corticoesteroides pueden comprometer la respuesta inmunitaria y, por tanto, el éxito de la vacunación.

Riesgo de reacciones anafilácticas

Pueden aparecer reacciones anafilácticas graves.

Tratamiento a largo plazo

Durante un tratamiento a largo plazo, están indicadas las revisiones médicas periódicas (incluidas las revisiones oftalmológicas cada tres meses); a dosis comparativamente elevadas debe tenerse cuidado de asegurar una ingesta adecuada de potasio y una restricción de sodio y deben controlarse los niveles séricos de potasio.

Embarazo

Las mujeres deben notificar a su médico si están o se quedan embarazadas.

Trastornos cardiovasculares

Está indicada una cuidadosa vigilancia en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

En caso de hipertensión difícil de controlar, se requiere un tratamiento antihipertensivo combinado y una vigilancia regular. Puede producirse bradicardia con dosis elevadas de dexametasona.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, se requiere un tratamiento eficaz simultáneo de la enfermedad subyacente y una vigilancia continua.

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).

Edema cerebral o aumento de la presión intracraneal

Los corticoesteroides no deben utilizarse en caso de traumatismo craneoencefálico o de accidente cerebrovascular ya que probablemente no serán beneficiosos o incluso pueden ser perjudiciales.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado el síndrome de lisis tumoral en pacientes con neoplasias hemáticas tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros antineoplásicos. Los pacientes con alto riesgo de padecer el SLT, como aquellos con una alta tasa de proliferación, una masa tumoral total elevada y una alta sensibilidad a los citostáticos deben ser monitoreados estrechamente y tratados con las precauciones adecuadas.

Alteraciones visuales

Pueden aparecer alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticoesteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar derivar al paciente a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser, entre otras: cataratas, glaucoma o enfermedades raras, por ejemplo, coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se han notificado tras el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Se debe prestar atención especial a los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o abierto. En caso de ulceración y lesión de la córnea, se requiere una estrecha vigilancia y tratamiento oftalmológico.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, debe hacerse un análisis específico de beneficio/riesgo y se requiere vigilancia de los efectos indeseables, como la osteoporosis.

Población pediátrica

Lactantes prematuros: Los datos disponibles indican efectos indeseables a largo plazo sobre el desarrollo neuronal tras el tratamiento temprano (< 96 horas) de lactantes prematuros con enfermedad pulmonar crónica a dosis de 0,25 mg/kg, dos veces al día, al inicio del tratamiento.

Los niños y adolescentes en crecimiento no deben ser tratados a menos que esté estrictamente indicado.

Información relacionada con los métodos específicos de administración

Vía intramuscular

Dexametasona Kalceks sólo debe administrarse por vía intramuscular en casos excepcionales, debido a:

- que es posible una intolerancia local y un desgaste tisular (tejido adiposo y atrofia muscular);
- las dudas en la dosificación: dosis inicial excesiva, efecto posterior insuficiente.

Vía intravenosa

En caso de administración intravenosa, el dexametasona fosfato debe inyectarse lentamente (2-3 minutos), ya que una administración demasiado rápida es más probable que provoque efectos secundarios breves en forma de hormigueo o parestesia desagradables, que son de por sí inofensivos y duran hasta 3 minutos.

Administración intraarticular

La administración intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infecciones articulares. El uso prolongado y repetido de glucocorticoides en las articulaciones que soportan peso puede conducir a un empeoramiento de las alteraciones degenerativas dentro de la articulación. Una posible causa es la sobrecarga de la articulación afectada tras la regresión del dolor u otros síntomas.

Vía local

En el uso local, es necesario vigilar las posibles reacciones adversas e interacciones sistémicas.

Excipientes

Este medicamento contiene aproximadamente 3 mg de sodio por ml de solución, equivalente a 0,15% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Dado que este medicamento puede diluirse con soluciones que contienen sodio (ver sección 6.6), esto debe tenerse en cuenta en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrará al paciente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glucósidos digitálicos:	Efecto glucósido potenciado debido a la deficiencia de potasio
Saluréticos:	Excreción adicional de potasio
Antidiabéticos:	Menor reducción de la glucemia
Derivados de la cumarina:	Atenuación o aumento del efecto anticoagulante. Cuando se administra de forma simultánea es necesario un ajuste de la dosis

Efedrina	Reducción del efecto corticoesteroide
Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona y otros medicamentos inductores del CYP3A4:	Reducción del efecto corticoesteroide
Ketoconazol, itraconazol, ritonavir, cobicistat, antibióticos macrólidos y otros medicamentos inhibidores del CYP3A4:	Se puede esperar un aumento del riesgo de las reacciones adversas sistémicas con el tratamiento simultáneo con inhibidores del CYP3A, incluidos los productos que contienen cobicistat. Se deben evitar estas asociaciones a no ser que el beneficio supere al riesgo aumentado de sufrir reacciones adversas sistémicas a los corticoesteroides, en cuyo caso se debe vigilar dichas reacciones en los pacientes
Antiinflamatorios no esteroideos/antirreumáticos (por ejemplo, salicilatos e indometacina):	Aumento de la úlcera gastrointestinal y riesgo de hemorragia
Anticonceptivos que contienen estrógenos:	Aumento del efecto de los corticoesteroides
Praziquantel:	Posible reducción de la concentración de praziquantel en sangre
Inhibidores de la ECA:	Aumento del riesgo de aparición de discrasias sanguíneas
Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina:	Aumento del riesgo de aparición de miopatía, cardiomiopatía
Somatropina:	El efecto de la somatropina se reduce en la administración a largo plazo
Laxantes:	Aumento de la pérdida de potasio
Atropina, otros anticolinérgicos:	No se excluye un aumento adicional de la presión intraocular
Relajantes musculares no despolarizantes:	La relajación muscular puede ser prolongada
Inmunodepresores (ciclosporina):	Aumento de la susceptibilidad a las infecciones y agravamiento o manifestación de infecciones latentes. Con la ciclosporina, existe un riesgo adicional de convulsiones cerebrales
Bupropión:	La administración conjunta con glucocorticoides sistémicos puede aumentar el riesgo de convulsiones
Fluoroquinolonas:	Aumenta el riesgo de trastornos tendinosos, tendinitis y roturas tendinosas

Efecto sobre los métodos de ensayo:

Pueden suprimirse las reacciones cutáneas a las pruebas de alergia.

Protirelina: Puede reducirse el aumento de la TSH que se produce cuando se administra protirelina.

Si se administra un tratamiento con glucocorticoides 8 semanas antes o hasta 2 semanas después de la inmunización activa, puede esperarse una atenuación o ausencia de inmunización.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La dexametasona atraviesa la barrera placentaria. Durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, sólo debe utilizarse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios/riesgos. Dexametasona Kalceks puede utilizarse durante el embarazo sólo en situaciones que pongan en peligro la vida. En el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides durante el embarazo, no se pueden excluir las alteraciones en el crecimiento fetal. La administración de corticoesteroides a animales preñados puede causar malformaciones del desarrollo fetal, incluyendo paladar hendido, retraso del crecimiento intrauterino y efectos sobre el crecimiento y el desarrollo cerebral. No hay indicios de que los corticoesteroides

provoquen un aumento de la incidencia de anomalías congénitas, como paladar hendido/labio leporino en humanos. Ver también la sección 5.3. Si los glucocorticoides se administran al final del embarazo, existe un riesgo fetal de atrofia adrenocortical, lo que puede hacer necesario un tratamiento sustitutivo 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 se excretan en la leche humana. Hasta la fecha no se han notificado perjuicios para los lactantes. No obstante, solo deben usarse cuando esté estrictamente indicado durante la lactancia. Si se requieren dosis más altas a causa de la enfermedad, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

El riesgo de que se produzcan efectos indeseables es bajo con un tratamiento a corto plazo con dexametasona. Sin embargo, se requiere vigilancia para las úlceras gastrointestinales (a menudo relacionadas con el estrés) las cuales, como consecuencia del tratamiento con corticoesteroides, pueden producir pocos síntomas, así como a los signos de reducción de la tolerancia a la glucosa y de la resistencia a las infecciones.

Especialmente en el tratamiento a largo plazo (más de unas 2 semanas), pueden producirse reacciones adversas a los glucocorticoides que, como un efecto hormonal exagerado, son similares al síndrome de Cushing.

Pueden producirse las siguientes reacciones adversas, que dependen en gran medida de la dosis y de la duración del tratamiento y cuya frecuencia, por tanto, se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Infecciones e infestaciones

Enmascaramiento de infecciones, manifestación, proliferación o reactivación de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias y oportunistas), activación de lombrices intestinales (ver sección 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Discrasias sanguíneas (leucocitosis moderada, linfocitopenia, eosinopenia, policitemia).

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, exantema), reacciones anafilácticas graves como arritmias, broncoespasmo, hipo o hipertensión, colapso circulatorio, paro cardíaco, debilitamiento del sistema inmunitario.

Trastornos endocrinos

Síndrome de Cushing (por ejemplo, cara de luna llena, obesidad de predominio troncal), inactivación adrenocortical o atrofia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Retención de sodio con formación de edema, aumento de la excreción de potasio (precaución: arritmias), aumento de peso, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, aumento del apetito, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Trastornos psiquiátricos

Psicosis, depresión, irritabilidad, euforia, trastornos del sueño, inestabilidad, ansiedad, manía, alucinaciones, ideas de suicidio.

Trastornos del sistema nervioso

Pseudotumor cerebral, manifestación de epilepsia latente y aumento de la susceptibilidad a las convulsiones en casos de epilepsia manifiesta.

Trastornos oculares

Aumento de la presión intraocular (glaucoma), opacidad del cristalino (catarata). Agravamiento de los síntomas de la úlcera corneal, fomento de la inflamación ocular vírica, fúngica y bacteriana, agravamiento de la inflamación bacteriana de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación escleral iatrogénica, coriorretinopatía. En casos muy raros, exoftalmos reversibles (ver también sección 4.4).

Trastornos cardíacos

Cardiomiopatía hipertrófica en bebés prematuros (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares

Hipertensión, aumento del riesgo de aterosclerosis y trombosis, inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis, también como síntoma de abstinencia tras un tratamiento prolongado), fragilidad capilar.

Trastornos gastrointestinales

Malestar estomacal, activación y desarrollo de una úlcera gástrica o úlcera duodenal, pancreatitis (en pacientes predispuestos, por ejemplo, debido al alcoholismo), hemorragia digestiva, riesgo de perforación en la colitis ulcerosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Estrías (*striae rubra*), adelgazamiento de la piel (atrofia), hemorragias localizadas bajo la piel (petequias), hematomas (equimosis), acné por esteroides, dermatitis perioral, telangiectasia, hipertrichosis, alteraciones en la pigmentación de la piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular, desgaste muscular (atrofia), miopatía, trastornos tendinosos, tendinitis, rotura de tendones, osteoporosis, osteonecrosis aséptica, retraso del crecimiento en niños, lipomatosis epidural.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Retraso en la cicatrización de heridas.

Vía local: Son posibles la irritación local y los signos de intolerancia (sensaciones de calor, dolor prolongado), especialmente en la administración oftálmica. No puede excluirse la aparición de atrofia cutánea y atrofia del tejido subcutáneo en el punto de inyección si los corticoesteroides no se inyectan cuidadosamente en la cavidad articular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 casos de intoxicación aguda con dexametasona. En caso de sobredosis, puede esperarse un incremento las reacciones adversas (ver sección 4.8), en especial las relacionadas con el sistema endocrino, el metabolismo y el equilibrio electrolítico. No existe ningún antídoto conocido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Corticoesteroides de uso sistémico; corticoesteroides de uso sistémico, monoterapia; glucocorticoides, código ATC: H02AB02

La dexametasona es un glucocorticoide monofluorado con marcadas propiedades antialérgicas, antiinflamatorias y estabilizadoras de la membrana, así como con efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos.

Con una semivida biológica de más de 36 horas, la dexametasona pertenece a los glucocorticoides de acción muy prolongada. Debido a la larga duración de su acción, la dexametasona puede dar lugar a una acumulación y a una sobredosis cuando se administra diariamente de forma continuada.

La dexametasona posee un efecto glucocorticoide aproximadamente 7,5 veces más potente que la prednisolona y la prednisona; en comparación con la hidrocortisona, es 30 veces más potente; no tiene efectos mineralocorticoides.

Los glucocorticoides como la dexametasona ejercen su efecto biológico por activación de la transcripción de los genes sensibles a los corticosteroides. La reducción de la formación, la liberación y la actividad de los mediadores inflamatorios, así como la inhibición de las funciones específicas y la migración de las células inflamatorias, son los inductores de los efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos. Además, es posible que se evite el efecto de los linfocitos T y los macrófagos sensibilizados por los corticosteroides sobre las células diana.

Tratamiento de la COVID-19

RECOVERY (Evaluación aleatorizada del tratamiento de la COVID-19; *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*)¹ es un ensayo iniciado por el investigador, aleatorizado de forma individual, controlado, abierto y de plataforma adaptativa para evaluar los efectos de los posibles tratamientos en pacientes hospitalizados con COVID-19.

¹ www.recoverytrial.net

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

Se aleatorizó a 6425 pacientes para que recibieran dexametasona (2104 pacientes) o sólo la atención habitual (4321 pacientes). El 89% de los pacientes tenía una infección por SARS-CoV-2 confirmada con analítica.

En el momento de la aleatorización, el 16% de los pacientes recibía ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea, el 60% sólo recibía oxígeno (con o sin ventilación no invasiva) y el 24% no recibía ninguna de las dos cosas.

La edad media de los pacientes fue de 66,1±15,7 años. El 36% de los pacientes fueron mujeres. El 24% de los pacientes tenía antecedentes de diabetes, el 27% de enfermedades cardíacas y el 21% de enfermedades pulmonares crónicas.

Criterio de valoración principal

La mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de la dexametasona que en el grupo que recibió la atención habitual, con muertes notificadas en 482 de 2104 pacientes (22,9%) y en 1110 de 4321 pacientes (25,7%), respectivamente (cociente de tasas, 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75 a 0,93; $P < 0,001$).

En el grupo de la dexametasona, la incidencia de muertes fue menor que en el grupo de los cuidados habituales entre los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29,3% frente al 41,4%; cociente de tasas, 0,64; IC del 95%, 0,51 a 0,81) y entre aquellos que recibían oxígeno suplementario sin ventilación mecánica invasiva (23,3% frente al 26,2%; cociente de tasas, 0,82; IC del 95%, 0,72 a 0,94).

No hubo un claro efecto de la dexametasona entre los pacientes que no estaban recibiendo ningún soporte respiratorio en el momento de la aleatorización (17,8% frente al 14,0%; cociente de tasas, 1,19; IC del 95%, 0,91 a 1,55).

Criterios de valoración secundarios

La duración de la hospitalización fue menor en los pacientes del grupo de la dexametasona que en los del grupo de la atención habitual (mediana, 12 días frente a 13 días) y tuvieron una mayor probabilidad de recibir el alta con vida en un plazo de 28 días (cociente de tasas, 1,10; IC del 95%, 1,03 a 1,17).

En consonancia con el criterio de valoración principal, el mayor efecto en relación con el alta en 28 días se observó entre los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización (cociente de tasas, 1,48; IC del 95%, 1,16 a 1,90), seguidos por los que sólo recibían oxígeno (cociente de tasas, 1,15; IC del 95%, 1,06-1,24), sin efecto beneficioso en los pacientes que no recibían oxígeno (cociente de tasas, 0,96; IC del 95%, 0,85-1,08).

Criterio de valoración	Dexametasona (N = 2104)	Atención habitual (N = 4321)	Tasa o cociente de riesgos (IC del 95%) *
	N.º/n.º total de pacientes (%)		
Principal			
Mortalidad a los 28 días	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Secundarios			
Alta hospitalaria en 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 cocientes de tasas se han ajustado por edad con respecto a los criterios

de valoración de mortalidad a los 28 días y alta hospitalaria. Los cocientes de riesgos se han ajustado por edad con respecto al criterio de valoración de recepción de ventilación mecánica invasiva o muerte y sus subcomponentes.

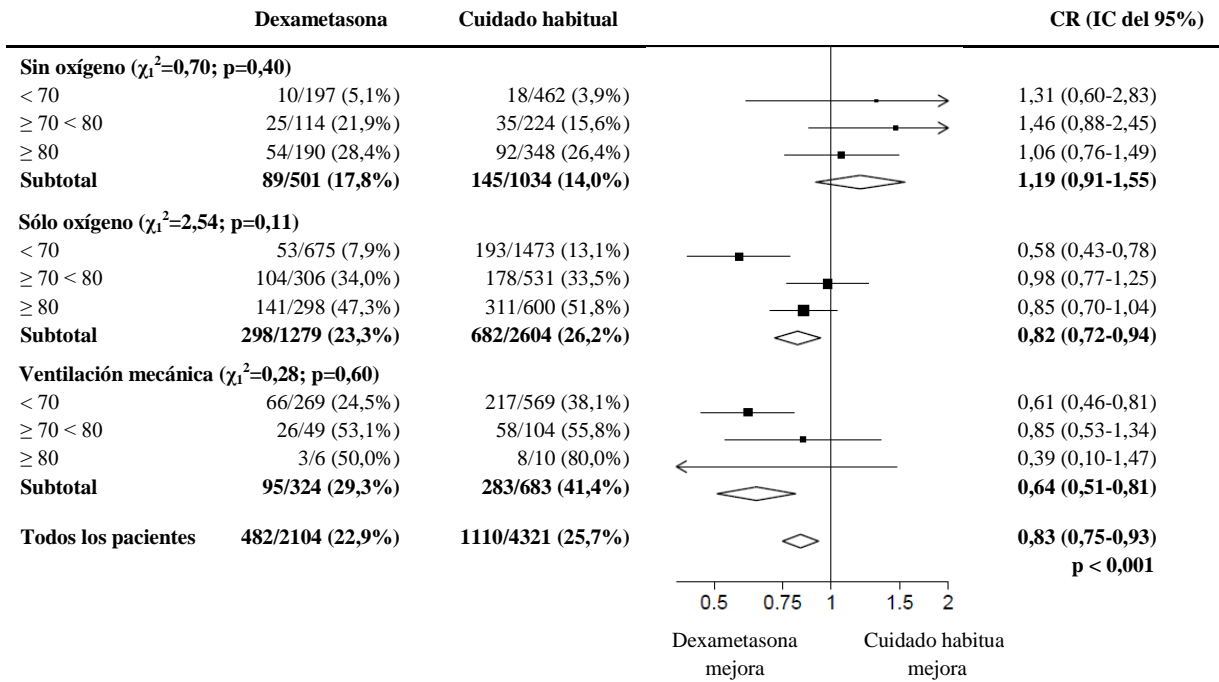
† Se excluyen de esta categoría los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización.

Seguridad

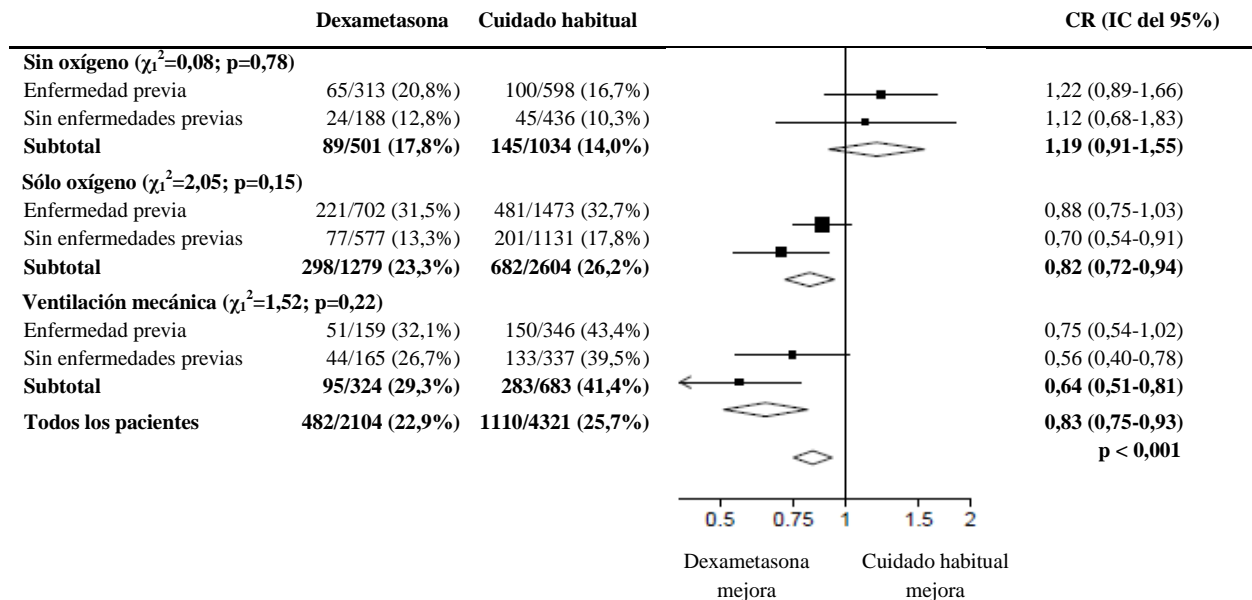
Hubo cuatro acontecimientos adversos graves (AAG) relacionados con el tratamiento del estudio: dos AAG de hiperglucemia, un AAG de psicosis inducida por esteroides y un AAG de hemorragia digestiva alta. Todos los acontecimientos se resolvieron.

Análisis de subgrupos

Efectos de la asignación a la DEXAMETASONA en la mortalidad a los 28 días, por edad y soporte respiratorio recibido en la aleatorización².



Efectos de la asignación a la DEXAMETASONA en la mortalidad a los 28 días, según la asistencia respiratoria recibida en la aleatorización y los antecedentes de cualquier enfermedad crónica³.



^{2,3} (source: 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

Distribución

La dexametasona se une principalmente a las albúminas plasmáticas de forma dependiente de la dosis. A concentraciones muy elevadas, la mayor parte circula libremente en la sangre, es decir, no está unida a las proteínas. En caso de hipoalbuminemia, la fracción de corticoesteroide no unido (activo) aumenta.

Penetrabilidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

En humanos, la concentración máxima de dexametasona en el LCR, aproximadamente 1/6 de las concentraciones plasmáticas concomitantes, se miden cuatro horas después de la administración intravenosa de dexametasona marcada radiactivamente.

Transferencia placentaria

Como todos los glucocorticoides, la dexametasona puede atravesar la barrera placentaria, pero, a diferencia de la mayoría de los demás corticoesteroides, no se metaboliza.

Excreción en la leche humana

No se dispone de datos sobre la dexametasona. En la leche humana se excretan pequeñas cantidades de glucocorticoides y la exposición del lactante suele ser inferior a 1/100 de la dosis sistémica disponible en la madre en periodo de lactancia. Sin embargo, con el uso de dosis más altas o durante un tratamiento prolongado se debe interrumpir la lactancia.

Biotransformación

Tras la inyección intravenosa de dexametasona fosfato, la escisión del éster es muy rápida. Los valores máximos del alcohol de dexametasona libre se miden al cabo de 10 minutos.

Se metaboliza parcialmente por conjugación con el ácido glucurónico o sulfúrico en el hígado, con posterior excreción, principalmente por vía renal.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática media de la dexametasona en humanos adultos es de $4,1 \pm 1,3$ horas. La dexametasona se elimina en gran medida por vía renal en forma de alcohol libre de dexametasona. El daño renal no afecta significativamente a la eliminación de la dexametasona. En las enfermedades hepáticas graves, como la hepatitis o la cirrosis hepática, así como durante el embarazo y en caso de administración de estrógenos, la semivida de eliminación de los glucocorticoides se prolonga. En el ser humano, el dexametasona fosfato se excreta principalmente como dexametasona. En menor medida, las moléculas se hidrogenan o hidroxilan, dando lugar a los principales metabolitos 6-hidroxidexametasona y 20-dihidrodexametasona. En el ser humano, entre el 30 y el 40% de la cantidad excretada en la orina está unida al ácido glucurónico o al ácido sulfúrico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

En ratones y ratas, la DL_{50} de la dexametasona tras una dosis oral única es de 16 g/kg de peso corporal y de más de 3 g/kg de peso corporal, respectivamente, en los primeros 7 días. Tras una dosis subcutánea única, la DL_{50} en ratones es de más de 700 mg/kg de peso corporal y en ratas de unos 120 mg/kg de peso corporal, en los primeros 7 días.

A lo largo de 21 días, estos valores se reducen, lo que se interpreta como una consecuencia de las enfermedades infecciosas graves causadas por la inmunodepresión inducida por la hormona.

Toxicidad crónica

No hay datos sobre la toxicidad crónica en humanos y animales. No se conocen intoxicaciones inducidas por corticoides. En el tratamiento a largo plazo con dosis superiores a 1,5 mg/día, cabe esperar efectos indeseables pronunciados (véase la sección 4.8).

Potencial mutagénico y carcinogénico

En los estudios disponibles no existen pruebas de que los glucocorticoides tengan propiedades genotóxicas de relevancia clínica.

Toxicidad para la reproducción

En estudios con animales, se observó paladar hendido en ratas, ratones, hámsteres, conejos, perros y primates; no en caballos y ovejas. En algunos casos estas divergencias se combinaron con defectos del sistema nervioso central y del corazón. En los primates, se observaron efectos en el cerebro tras la exposición. Además, el crecimiento intrauterino puede retrasarse. Todos estos efectos se observaron con dosis elevadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Creatinina
Citrato sódico (para ajuste del pH)
Edetato disódico
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años

Después de abrir la ampolla: Una vez abierta, el medicamento debe usarse inmediatamente.

Periodo de validez tras la dilución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 48 horas a 25 °C (protegida de la luz) y de 2 a 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la apertura de la ampolla, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución inyectable y para perfusión se llena en ampollas de vidrio de tipo I, transparente, incoloro de 1 ml con un punto de corte. Las ampollas están marcadas con un código de anillo de un color específico. Las ampollas se colocan en bandejas. Las bandejas se envasan en cajas de cartón.

Tamaños de envases:
3, 10, 25, 50 o 100 ampollas de 1 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

Una vez abierta la ampolla, el medicamento debe usarse inmediatamente. El contenido remanente debe ser desechado.

El medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente y sin partículas.

La solución inyectable y para perfusión de Dexametasona Kalceks debe administrarse preferentemente por vía intravenosa directa o inyectarse en el tubo de perfusión. Sin embargo, las soluciones inyectables son compatibles con las siguientes soluciones para perfusión (250 ml y 500 ml):

- solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- solución de glucosa 50 mg/ml (5%)
- solución de Ringer.

Al combinar con soluciones para perfusión, debe tenerse en cuenta la información de los respectivos fabricantes sobre sus soluciones para perfusión, incluidos los datos de compatibilidad, contraindicaciones, efectos indeseables e interacción.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E,
Rīga, LV-1057,
Letonia
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86438

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

Diciembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>