

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CORTYK®
COMPRIMIDOS 4 mg
DEXAMETASONA
LABORATORIO PASTEUR S.A.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
30 ENE 2008	
Nº Ref.	9781/07
Nº Registro	F-16.683/08
Firma Profesional	<i>[Firma]</i>

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:

Dexametasona 4 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Glicolato sodio almidón, Estearato de magnesio, Colorante FD & C amarillo N° 5.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Corticoesteroide. Antiinflamatorio esteroide, inmunosupresor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

La dexametasona y sus derivados, dexametasona fosfato sódico y dexametasona acetato son glucocorticoides sintéticos utilizados como antiinflamatorios e inmunosupresores. La dexametasona no tiene prácticamente actividad mineralcorticoide y por lo tanto no puede ser usada en el tratamiento de la insuficiencia adrenal. La dexametasona es considerada el corticoide de elección para tratar el edema cerebral ya que es el que mejor penetra en el sistema nervioso central. Como glucocorticoide, la dexametasona es unas 20 veces más potente que la hidrocortisona y 5 a 7 veces más potente que la prednisona. Además es uno de los corticoides de acción más prolongada.

Los glucocorticoides son hormonas naturales que previenen o suprimen las respuestas inmunes e inflamatorias cuando se administran en dosis farmacológicas. Los glucocorticoides libres cruzan fácilmente las membranas de las células y se unen a unos receptores citoplasmáticos específicos, induciendo una serie de respuestas que modifican la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas. Estas respuestas son la inhibición de la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación, la interferencia con los mediadores de la inflamación y la supresión de las respuestas inmunológicas. La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides implica proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A₂, las llamadas lipocortinas. A su vez, las lipocortinas controlan la biosíntesis de una serie de potentes mediadores de la inflamación como son las prostaglandinas y los leucotrienos. Algunas de las respuestas de los glucocorticoides son la reducción del edema y una supresión general de la respuesta inmunológica.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

La dexametasona se absorbe rápidamente después de una dosis oral en el tracto gastrointestinal alrededor de un 90%, teniendo una vida media plasmática de 300 minutos y una vida media biológica de 36 – 54 horas.

[Firma]

Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen al cabo de 1-2 horas.

Distribución

En la circulación sistémica, la dexametasona se une débilmente a las proteínas plasmáticas, siendo activa la porción no fijada a las proteínas. El fármaco se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, hígado, piel y músculos.

La unión a proteínas es de un 66% a un 77%.

Metabolismo

La dexametasona es metabolizada en el hígado originando productos inactivos que son eliminados en la orina.

Excreción

La semivida de eliminación es de 1.8 a 3.5 horas y la semivida biológica de 36 a 54 horas. Los corticoides cruzan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en pacientes en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética.

~~La dexametasona posee propiedades anti-inflamatorias y de modificar la respuesta inmunológica del organismo. Además es útil en la profilaxis de náuseas y vómitos producidos en pacientes en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. Tratamiento paliativo de leucemias y linfomas y otros estados terminales de enfermedad neoplásica.~~

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

~~La dosis inicial recomendada es entre 0.5 y 9 mg diarios dependiendo de la enfermedad que está siendo tratada. Como antiemético la dosis usual es de 8 mg 2 veces al día por 2 días, seguido de 4 mg 2 veces al día por 2 días asociado a metoclopramida u ondansetrón.~~

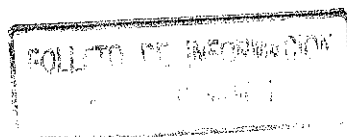
CONTRAINDICACIONES

La mayoría de los fabricantes señalan que la dexametasona está contraindicada en pacientes con infecciones sistémicas por hongos. Sin embargo, muchos clínicos creen que se pueden administrar corticoides en pacientes con cualquier tipo de infección fúngica, siempre y cuando se haya instaurado un tratamiento antifúngico adecuado.

Los corticoides pueden enmascarar los síntomas de infección y, por tanto, no se deben usar en casos de infecciones virales o bacterianas que no estén tratadas convenientemente.

Los corticoides pueden reactivar la tuberculosis y, por tanto, no se deben emplear en sujetos con historia de esta enfermedad a menos que estén tratados concomitantemente con antituberculosos.

Al poseer efectos inmunosupresores, los pacientes deben evitar ser expuestos a contagios de virus del sarampión o de la rubéola. Igualmente, los pacientes con una infección por herpes, deberán evitar tratamientos con corticoides. En caso de producirse una infección por este tipo de virus, los pacientes deberán informar inmediatamente a su médico si se encuentran bajo tratamiento corticoide o han recibido un tratamiento corticoide en los 12 meses anteriores.



Aunque los corticosteroides se usan para el tratamiento a corto plazo de las exacerbaciones agudas de desórdenes inflamatorios crónicos (como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn) están contraindicados en aquellos pacientes en los que exista la posibilidad de una perforación, absceso o infección piogénica. Los corticoides no deben ser usados en pacientes con úlcera péptica salvo en casos en los que sin ellos pueda peligrar su vida.

La dexametasona está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Se han observado en ocasiones efectos teratogénicos (paladar hendido) y abortos prematuros en algunas ocasiones en las que emplearon corticoides durante el embarazo. De ser estos absolutamente necesarios durante la gestación, se deberá informar a los padres sobre los posibles riesgos. Además, los neonatos de mujeres tratadas con corticoides durante el embarazo deberán ser vigilados por la posibilidad de una insuficiencia adrenal.

Los corticosteroides se excretan en la leche materna, por lo que se recomienda a las madres tratadas con corticosteroides que no alimenten a sus hijos.

El tratamiento prolongado con corticosteroides debe ser evitado en los niños ya que estos fármacos pueden retardar el crecimiento. Los niños tratados con corticoides se encuentran inmunodeprimidos y son más susceptibles a las infecciones. Además, infecciones normalmente inocuas pueden resultar fatales.

Como los glucocorticoides pueden agravar el síndrome de Cushing, deben ser evitados en pacientes que padezcan esta condición.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Aunque la terapia corticoesteroide no es incompatible con las vacunas, se recomienda a los pacientes con una importante inmunosupresión debida a un tratamiento crónico que eviten las vacunas con virus vivos. Cuando se considere iniciar un tratamiento inmunosupresor o quimioterápico, la vacunación debe preceder el tratamiento en 2 o más semanas.

En caso de requerirse una intervención quirúrgica, el paciente deberá informar al cirujano sobre el tratamiento corticoide recibido en los 12 últimos meses y sobre la enfermedad tratada. Se recomienda que el paciente lleve consigo una tarjeta de identificación en la que describa la enfermedad que está siendo tratada, el tipo de corticoide empleado y el nombre del médico que trata al paciente.

Se ha asociado el tratamiento con corticosteroides con ruptura de la pared del ventrículo izquierdo en pacientes con infarto al miocardio reciente. Por lo tanto, estos pacientes deberán ser tratados con precaución. Los corticosteroides pueden ocasionar edema lo que puede empeorar una insuficiencia cardíaca o la hipertensión.

Se sabe que los corticosteroides pueden ocasionar cataratas y exacerbar el glaucoma durante la administración a largo plazo. Los pacientes con glaucoma y otras alteraciones visuales deberán ser tratados con precaución y evaluados periódicamente para determinar la posible formación de cataratas.

Los corticosteroides deberán usarse con precaución en los pacientes con trastornos gastrointestinales, diverticulitis, anastomosis intestinal o alguna condición hepática que ocasione hipoalbuminemia (tal como la cirrosis).

Los corticosteroides deben ser empleados con suma precaución en pacientes con psicosis, irritabilidad emocional, infección por herpes, enfermedad renal,

osteoporosis, diabetes y epilepsia ya que estos fármacos pueden empeorar estas condiciones. Los pacientes con hipotiroidismo pueden mostrar una respuesta exagerada a los corticoides.

La discontinuación de un tratamiento prolongado con corticoides debe ser gradual: la supresión del eje HPA puede durar hasta 12 meses, de tal modo que los pacientes necesitan una terapia hormonal sustitutiva mientras que sus adrenales van recuperando su funcionalidad. La supresión abrupta de un tratamiento prolongado puede ocasionar serios efectos adversos e incluso la muerte.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los inductores de las enzimas hepáticas (barbituratos, fenitoína y rifampicina) pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y reducir su eficacia. Las dosis de dexametasona pueden necesitar reajustes si alguno de estos fármacos es añadido o retirado durante el tratamiento con corticoides.

Los estrógenos puede aumentar la concentración, reduciendo las cantidades de cortisona libre y alterando sus efectos. Puede ser necesario un reajuste de las dosis si se añaden o retiran estrógenos durante un tratamiento glucocorticoide.

Los corticosteroides aumentan el riesgo de ulceraciones gástricas inducidas por antiinflamatorios no esteroídicos (AINES). Los salicilatos y la aspirina deben ser usados con precaución en pacientes con hipoprotrombinemia que también estén tratados con corticoides. Además, si se discontinúa el tratamiento corticoide, los niveles de salicilatos pueden aumentar debido a la reducción del metabolismo de los salicilatos que se encuentra aumentado por los corticoides, lo que puede producir una toxicidad por salicilatos y un aumento de los efectos secundarios.

Los glucocorticoides estimulan la excreción urinaria de potasio. Si se administran concomitantemente otros fármacos que también eliminan potasio como las tiazidas, la furosemida, el ácido etacrínico o la anfotericina B, puede producirse hipokalemia. Se recomienda determinar los niveles de potasio si se administran corticoides con estos fármacos. Además, puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con digoxina y dofetilida, puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por los bloqueantes neuromusculares no depolarizantes.

Los glucocorticoides interaccionan con los inhibidores de la colinesterasa como el ambenonium, la neostigmina y piridostigmina, provocando una seria debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. No obstante, hay casos en que deben usarse ambas terapias concomitantemente.

En raras ocasiones, los corticosteroides pueden aumentar la coagulabilidad de la sangre. Los pacientes tratados con heparina o warfarina pueden experimentar una pérdida parcial del efecto clínico. Por otra parte, la irritación gastrointestinal provocada por los corticoesteroides puede aumentar el riesgo de hemorragias en pacientes anticoagulados, por lo que los pacientes bajo heparina o warfarina deberán ser vigilados si se instaura un tratamiento con dexametasona.

Los corticosteroides sistémicos aumentan los niveles de glucosa en sangre. Además, existe una interacción farmacodinámica entre los corticosteroides y los anticoagulantes orales. Los diabéticos de tipo 1 y 2 requerirán reajuste de las dosis de insulina o de antidiabéticos orales si se inicia o discontinúa un tratamiento corticoide. Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de lactato aumentan cuando se administra metformina concomitantemente con hidrocortisona,

con el correspondiente riesgo de desencadenar una acidosis láctica. Por estos motivos, los diabéticos tratados con corticoides deberán ser estrechamente vigilados. La administración de corticoides antes o durante la terapia fotodinámica con porfímero puede reducir la eficacia de este tratamiento.

El metabolismo de los corticosteroides se encuentra aumentado en el hipertiroidismo y disminuido en el hipotiroidismo. Se necesitan reajustes de la dosis al iniciar, modificar o discontinuar un tratamiento con hormonas tiroideas o fármacos antitiroideos.

En los pacientes asmáticos el riesgo de cardiotoxicidad del isoproterenol puede aumentar si se administran concomitantemente corticosteroides o metilxantinas. Se ha observado infarto de miocardio con necrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte en casos en los que se administraron dosis i.v. de isoproterenol de 0.05 a 2.7 mg/kg/min en niños con asma refractario.

La dexametasona induce la actividad enzimática del sistema CYP3A4, por lo que aumenta el metabolismo de los fármacos que son degradados por este sistema. El alosetron y la zonisamida son ejemplos de fármacos metabolizados por CYP3A4 y, aunque no se ha evaluado específicamente esta interacción, es posible que la dexametasona reduzca la eficacia de estos fármacos. En cambio, en un estudio en pacientes tratados con irinotecan, se observó un aumento de la excreción biliar de este fármaco y de sus metabolitos. Lo mismo ocurre en el caso de lopinavir, cuyos niveles plasmáticos disminuyen al administrar concomitantemente dexametasona, con la correspondiente pérdida de eficacia clínica.

La mifepristona, RU-486 muestra una actividad antiglucocorticoide que puede antagonizar los corticoides. En la rata, la actividad de la dexametasona fue inhibida por dosis orales de 10 a 25 mg de mifepristona. Una dosis de mifepristona de 4.5 mg/kg en el hombre ocasiona un aumento del ACTH y del cortisol. Además, la dexametasona puede reducir los niveles plasmáticos de mifepristona al inducir el sistema CYP3A4. Por todas estas razones, la mifepristona está contraindicada en los pacientes bajo tratamiento crónico con corticoides.

Suplementos dietéticos.

Magnesio: los corticoides aumentan la pérdida de magnesio en la orina. Algunos autores recomiendan suplementar la dieta con 300-400 mg de magnesio/día en los pacientes bajo tratamiento glucocorticoide crónico.

Potasio: no se recomiendan suplementos potásicos, pero si un aumento de la ingesta de alimentos ricos en este catión como los zumos vegetales o de frutas.

Acetil-cisteína: en un estudio en pacientes con alveolitis fibrosa, la adición de acetilcisteína en dosis de 600 mg tres veces al día mejoró significativamente la respuesta a la prednisona.

Calcio y vitamina D: los corticosteroides reducen la activación de la vitamina D, con el correspondiente riesgo de descalcificación y pérdida de hueso. Se deberán vigilar los niveles de 1,25-dihidroxicolecalciferol para determinar si se ha producido deficiencia. En un estudio en pacientes con artritis reumatoide tratados con prednisona durante 2 años, aquellos que recibieron un suplemento de 1000 mg/día de calcio y 500 UI de vitamina D, no mostraron pérdidas óseas significativas a diferencia de los pacientes que recibieron placebo. Por este motivo, algunos muchos clínicos recomiendan añadir un suplemento de 1000mg de calcio más 400 a 800 UI

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

de vitamina D para prevenir la osteoporosis durante un tratamiento crónico con corticoides

Vitamina B6: los corticoides aumentan la pérdida de vitamina B6. Sin embargo, no se ha comprobado que la adición de esta vitamina como suplemento añada algún beneficio.

Melatonina: una dosis única de dexametasona administrada a voluntarios sanos suprimió la producción de melatonina en 9 de 11 sujetos. Se desconoce si la administración crónica de corticoides interfiere con la producción de melatonina y si es conveniente añadir un suplemento de esta hormona.

REACCIONES ADVERSAS

La gravedad de las reacciones adversas asociadas al tratamiento crónico con corticoides aumenta con la duración del mismo. Las administraciones en dosis únicas o en número reducido no suelen provocar efectos secundarios, pero la administración crónica ocasiona la atrofia de las glándulas suprarrenales y una depleción generalizada de proteínas.

Los glucocorticoides son responsables del metabolismo de las proteínas, por lo que un tratamiento prolongado puede ocasionar diversas manifestaciones musculoesqueléticas como miopatía, mala cicatrización, osteoporosis, fracturas o necrosis avascular de la cabeza del fémur o del húmero. Estos problemas se presentan con mayor frecuencia en pacientes ancianos o debilitados. Los glucocorticoides no modifican el metabolismo de la vitamina, pero interactúan con el metabolismo del calcio sobre todo en los osteoblastos. Las mujeres postmenopáusicas deberán ser estrechamente vigiladas por si se desarrolla osteoporosis durante un tratamiento corticosteroide.

Las inyecciones intra-articulares de corticoides pueden ocasionar artropatías parecidas a las de Charcot. También se ha manifestado atrofia en el punto de la inyección y ruptura de tendones.

Las dosis farmacológicas de los corticosteroides administradas durante períodos prolongados pueden ocasionar una dependencia fisiológica debido a la supresión del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA). Los corticoides exógenos ejercen un efecto de retroalimentación negativa, inhibiendo la secreción de la adenocorticotropina (ACTH). El resultado final es la disminución de los corticoides y andrógenos segregados por la corteza adrenal. La severidad de esta insuficiencia adrenocortical varía según los individuos y depende de las dosis, frecuencia y duración del tratamiento. Los pacientes con el eje HPA suprimidos requerirán mayores dosis de corticosteroides en los momentos de estrés fisiológico. Además, si los corticoides se discontinúan bruscamente, puede producirse una insuficiencia adrenal aguda e incluso la muerte. Los siguientes síntomas están relacionados con una insuficiencia aguda: anorexia, letargo, náusea/vómitos, cefaleas, fiebre, artralgias, mialgias, dermatitis exfoliativa, pérdida de peso e hipotensión. También se ha informado de casos de presión intracraneal y papiledema.

El tratamiento prolongado con corticosteroides puede afectar negativamente el sistema endocrino, ocasionando hipercorticismismo (síndrome de Cushing), irregularidades menstruales (con amenorrea o dismenorrea) hiperglucemia y agravamiento de la diabetes mellitus. En una reciente revisión de 93 estudios con corticoides, el desarrollo de diabetes mellitus fue 4 veces más frecuente en los



A handwritten signature in dark ink, consisting of a large, stylized 'Q' followed by a horizontal stroke.

sujetos tratados con estos fármacos. Pueden ser necesarios reajustes en las dosis de insulina o antidiabéticos orales. Aunque la dexametasona está prácticamente desprovista de efectos mineralcorticoides, su uso prolongado puede causar retención de líquidos, hipokaliemia, hipernatremia, edema e hipertensión. La revisión anterior de 93 estudios mostró una incidencia de hipertensión 4 veces mayor en los pacientes tratados con esteroides en comparación con los controles.

Los síntomas gastrointestinales asociados a un tratamiento prolongado con corticoides incluyen náusea/vómitos y anorexia con la correspondiente pérdida de peso. También se han comunicado diarrea, constipación, dolor abdominal, úlceras esofágicas, gastritis y pancreatitis. Aunque temporalmente se asoció la úlcera péptica a un tratamiento crónico con corticoides, los resultados de un meta-análisis sobre 93 estudios han demostrado que la incidencia de úlcera péptica no era mayor en los sujetos tratados con corticoides que en los sujetos de control.

Se han comunicado efectos adversos neurológicos durante el tratamiento prolongado con corticosteroides, incluyéndose cefaleas, insomnio, vértigo, neuropatía periférica isquémica, convulsiones y cambios en el EEG. También se han descrito cambios en el comportamiento como depresión, euforia, cambios de personalidad y psicosis.

Se han asociado a tratamientos con corticoides hipercolesterolemia, arterioesclerosis, trombosis, tromboembolismo y flebitis. Puede producirse trombocitopenia en pacientes tratados durante períodos prolongados con corticoides. En ocasiones más raras se han comunicado palpitaciones, taquicardia sinusal, glositis, estomatitis, incontinencia y urgencia urinarias.

Los corticoesteroides pueden reducir las concentraciones plasmáticas de vitamina C y A que, en ocasiones poco frecuentes pueden ocasionar deficiencias en dichas vitaminas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Reportes de muerte o toxicidad aguda seguida de una sobredosis de glucocorticoides son raros. En caso de sobredosis, no hay disponible un antídoto específico, el tratamiento es sintomático y de soporte.

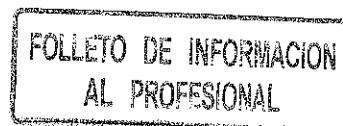
La LD50 oral de dexametasona en ratas hembras fue de 6,5 g /Kg.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Efectos carcinogénicos, mutagénicos y daño en la fertilidad.

Estudios en ratas, tanto machos como hembras, han dado como resultado que los corticoesteroides, no producen efectos carcinogénicos ni mutagénicos en ratas, pero cabe señalar que no hay estudios en seres humanos.

En una investigación realizada sobre animales, se observó que la reproducción no sufre efectos negativos, tanto en machos como hembras, pero no se han efectuado estudios adecuados en relación con la reproducción humana teniendo en cuenta la administración de corticosteroides, el uso de estas drogas durante el embarazo o en mujeres expuestas a un gran potencial de parto exige que deba tenerse en cuenta cuales son los beneficios anticipados frente a los posibles riesgos a experimentar por la madre o el feto. Los hijos nacidos de madres que recibieron dosis importantes de corticoesteroides durante la etapa del embarazo deberían ser cuidadosamente observados para comprobar si existen signos de hiperadrenalismo.



A handwritten signature in dark ink, consisting of a stylized 'Q' followed by a horizontal line.

En relación con la lactancia, los corticoesteroides aparecen en la leche materna y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticoesteroides o provocar efectos no deseados.

Con gran cuidado deberían controlarse el crecimiento y desarrollo evidenciados por jóvenes y niños sometidos a una prolongada terapia con corticoesteroides.

Los esteroides pueden aumentar o disminuir la movilidad y el número de espermatozoides en algunos pacientes.

Efectos teratogénicos.

Estudios para determinar los posibles efectos teratogénicos, se realizaron en ratas y ratones a las cuales se les administraron corticoesteroides, no produciendo ningún efecto teratogénico.

Cabe señalar que no existen estudios en seres humanos, así es que en mujeres embarazadas debe suspenderse el tratamiento, y sólo ésta considerada la administración cuando el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener en lugar seco a no más de 25 ° C.

No dejar al alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIÓN

Blister pack con xxx comprimidos.



Fabricado y distribuido por:
Laboratorio Pasteur S.A.
I. serrano 568; concepción
www.lpasteur.cl



2