

**BOLETÍN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)**

El Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de los meses de julio y agosto, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), incluye la nueva información de seguridad basada en la evaluación de los datos de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano comercializados en España, así como otras publicaciones de la página web de la Agencia.

Posibles riesgos asociados a medicamentos, que han sido objeto de comunicación a profesionales sanitarios por su relevancia para la práctica clínica (notas informativas de seguridad de la AEMPS o cartas de seguridad difundidas por los laboratorios farmacéuticos autorizadas por la AEMPS):

- **Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus y Yescarta** (Terapias de células CAR-T dirigidas a los antígenos CD19 o BCMA): riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T (Carta de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios): Se han notificado casos de neoplasias malignas secundarias de células T, incluyendo neoplasias malignas positivas para Receptores de Antígeno Quimérico, que aparecieron desde semanas hasta años después de finalizar el tratamiento con terapias de células CAR-T dirigidas a los antígenos CD19 o BCMA. Los pacientes que hayan sido tratados con terapias CAR-T deben ser vigilados a lo largo de toda su vida para detectar estas posibles neoplasias malignas secundarias.
- **Acetato de glatiramero**: pueden producirse reacciones anafilácticas meses o años después del inicio del tratamiento (Carta de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios). Pueden producirse reacciones anafilácticas poco después de la administración de acetato de glatiramero, incluso meses o años después del inicio del tratamiento. Se han notificado casos con desenlace mortal. Se actualizarán la ficha técnica y el prospecto incorporando la reacción anafiláctica como reacción adversa poco frecuente.

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

La información de seguridad indicada a continuación, en algunos casos ya se ha implementado y en otros casos se incorporará próximamente a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados.

Acetazolamida: edema pulmonar no cardiogénico. Se han notificado casos graves de edema pulmonar no cardiogénico tras el uso de acetazolamida, incluso tras una única dosis. Este tipo de edema suele desarrollarse minutos a horas tras la ingesta de acetazolamida. Los síntomas incluyen disnea, hipoxia e insuficiencia respiratoria. Si se sospecha un edema pulmonar no cardiogénico, hay que suspender la acetazolamida y proporcionar tratamiento de soporte. No administrar acetazolamida a pacientes que hayan presentado previamente este tipo de edema tras la ingesta de acetazolamida. Se añade edema pulmonar no cardiogénico como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Ácido salicílico tópico: embarazo. Actualmente, la información sobre el uso de ácido salicílico tópico durante el embarazo es limitada. Se desconoce si la exposición sistémica de ácido salicílico alcanzada después de la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión o el feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, hay que evitar el uso de ácido salicílico a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis tiene que mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible. Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasas puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse un periodo prolongado de hemorragia tanto en la madre como en el niño, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, el ácido salicílico por vía tópica está contraindicado durante el último trimestre del embarazo. Medicamentos de uso oftálmico: en el uso previsto no se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica

**Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED)**

al ácido salicílico es insignificante. Los medicamentos que contienen ácido salicílico oftálmico pueden utilizarse durante el embarazo.

Atomoxetina: síndrome serotoninérgico y comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional. Se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de atomoxetina con otros medicamentos serotoninérgicos como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), otros IRSN, triptanes, opioides y antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Si está justificado el uso concomitante de atomoxetina con un medicamento serotoninérgico, es importante reconocer de forma temprana los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, hay que considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas. En cuanto al comportamiento agresivo, se han notificado casos graves en pacientes pediátricos, incluidos casos de agresión física, comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros. Hay que aconsejar a los familiares y cuidadores de pacientes pediátricos tratados con atomoxetina que informen inmediatamente a un profesional sanitario si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de comportamiento, especialmente después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis. Los médicos tienen que evaluar la necesidad de ajustar la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que experimenten cambios de comportamiento. Además, se añade bruxismo como reacción adversa.

Bumetanida: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con los productos que contienen sulfonamidas no antibióticas, incluyendo la bumetanida. Hay que advertir a los pacientes de los signos y síntomas del SJS y NET y realizar un seguimiento estrecho. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, hay que interrumpir el tratamiento con bumetanida y valorar un tratamiento alternativo. El uso de bumetanida no se debe reiniciar en pacientes que han desarrollado reacciones graves como el SJS o NET. Se añade el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica como reacciones adversas de frecuencia desconocida.

Dextrometorfano/difenhidramina (Bisolvon antitusivo compositum): cambios en el envase por errores de dosificación. Se han notificado casos de somnolencia excesiva con el uso de dextrometorfano/difenhidramina por errores en la dosificación del mismo. Como consecuencia, se ha modificado el frasco con un tapón de rosca a prueba de niños y un vasito dosificador con las siguientes medidas: 1,25 ml, 2,5 ml y 5 ml, adaptándolo a las dosis autorizadas en ficha técnica. Se han realizado los cambios pertinentes en ficha técnica y prospecto.

Enfortumab vedotina: infecciones graves. Se han notificado infecciones graves como sepsis, algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con enfortumab vedotina. Hay que realizar un seguimiento estrecho de los pacientes durante el tratamiento para detectar la posible aparición de infecciones graves. Se añaden las siguientes reacciones adversas en los medicamentos que contienen enfortumab vedotina en monoterapia y en combinación con pembrolizumab: sepsis como reacción adversa frecuente, cetoacidosis diabética con frecuencia desconocida y reacciones relacionadas con la perfusión como reacción adversa frecuente.

Exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, lixisenatida, tirzepatida: aspiración y neumonía por aspiración. Se han notificado casos de broncoaspiración en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 bajo anestesia general o sedación profunda. Hay que tener en cuenta el riesgo aumentado de mayor contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciamiento gástrico en estos pacientes antes de realizar anestesia general o sedaciones profundas.

Glofitamab (medicamento utilizado en situaciones especiales): síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS). Se han notificado casos graves de ICANS en pacientes en tratamiento con glofitamab, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia del

**Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED)**

mismo. Las manifestaciones del ICANS pueden incluir, entre otras, confusión, bajo nivel de conciencia, desorientación, convulsiones, afasia y disfagia. Hay que vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS después de la administración de glocitamab y tratarlos precozmente, así como aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento. Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con glocitamab según lo recomendado. Debido al potencial riesgo de disminución del nivel de conciencia, hay que transmitir a los pacientes que deben evitar conducir o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante 48 horas después de cada una de las dos primeras dosis durante la fase de intensificación y en caso de aparición de cualquier síntoma de ICANS. Se añade síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras como reacción adversa.

Hidroxicarbamida: interferencia con los sistemas de control continuo de la glucosa. La hidroxicarbamida puede elevar falsamente los resultados de los sensores de glucosa de determinados sistemas de monitorización continua de la glucosa (MCG), lo que puede dar lugar a hipoglucemia si la dosis de insulina que se administra se basa en los resultados de los sensores de glucosa. Si los sistemas de MCG se van a utilizar al mismo tiempo que el tratamiento con hidroxicarbamida, consulte al médico prescriptor de la MCG sobre la necesidad de considerar métodos alternativos para controlar la glucosa.

Ibuprofeno/codeína: tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia). Trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Hiperalgia. Síndrome de Kounis. Interacciones. Trastornos hepato biliares. Antes de iniciar el tratamiento con ibuprofeno/codeína, hay que acordar con el paciente una estrategia que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de finalización, de acuerdo con las directrices de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, es necesario un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar la dosis, si fuera necesario. Cuando el paciente ya no requiera el tratamiento con codeína, se recomienda reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para evitar los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor no es adecuado, hay que considerar la posibilidad de hiperalgia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente. No hay que utilizar ibuprofeno/codeína durante más tiempo del necesario. Con la administración repetida de opioides como la codeína, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica, y trastorno por uso de opioides (TUO). Las dosis altas y la mayor duración del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de ibuprofeno/codeína pueden causar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos/as) de trastornos por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad). Antes y durante el tratamiento, también hay que informar al paciente del riesgo de TUO y de sus signos, así como de los posibles desenlaces graves. Si se manifiestan estos signos, hay que indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. Tras la interrupción del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia, como inquietud e irritabilidad. Es necesario supervisar a los pacientes para identificar signos de búsqueda compulsiva del fármaco (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). También hay que supervisar el uso concomitante de otros opioides y fármacos psicoactivos (como las benzodiazepinas). Para el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, es preciso considerar la consulta con un especialista en adicciones. Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides. Hiperalgia: al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, hay que considerar la posibilidad de hiperalgia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento. Síndrome de Kounis: se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ibuprofeno. Este síndrome se presenta con síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad que causa la constricción de las arterias coronarias y puede provocar infarto de miocardio. Interacciones: el uso concomitante de

**Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED)**

ibuprofeno/codeína con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte. Trastornos hepatobiliares: la codeína puede provocar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por tanto, hay que administrar con precaución codeína/ibuprofeno a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares. Se añade síndrome de Kounis, pancreatitis y disfunción del esfínter de Oddi como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Metilprednisolona (formulaciones sistémicas): parálisis periódica tirotóxica. Se puede producir parálisis periódica tirotóxica (PPT) en pacientes con hipertiroidismo y con hipopotasemia inducida por metilprednisolona. Hay que sospechar PPT en pacientes tratados con metilprednisolona que presenten signos o síntomas de debilidad muscular, especialmente en pacientes con hipertiroidismo. Si se sospecha PPT, es necesario controlar inmediatamente los niveles de potasio en sangre y tratarlo de forma adecuada para asegurar la restauración de los niveles normales.

Mosunetuzumab: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS). Se han notificado casos de ICANS en pacientes en tratamiento con mosunetuzumab, incluyendo reacciones graves y potencialmente mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia de SLC. Las manifestaciones del ICANS notificadas en los estudios clínicos incluyeron estado confusional, letargia, encefalopatía, bajo nivel de conciencia, y deterioro de la memoria. La mayoría de los casos sucedieron durante el primer ciclo. Hay que vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS después de la administración de mosunetuzumab y aconsejarles buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento. Hay que advertir a los pacientes que es necesario que extremen la precaución mientras conducen, montan en bicicleta o usan maquinaria pesada o potencialmente peligrosa (o eviten hacerlo si presentan síntomas). Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con mosunetuzumab según lo recomendado. Se añade síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras como reacción adversa.

Paracetamol: acidosis metabólica con anión gap elevado. Se han descrito casos de acidosis metabólica con anión gap elevado debido a acidosis piroglutámica asociados a paracetamol. La acidosis piroglutámica ocurre como consecuencia de niveles bajos de glutatión en pacientes con factores de riesgo. Se añade la acidosis metabólica con anión gap elevado como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Roxadustat: accidentes cerebrovasculares. Se han notificado casos de accidentes cerebrovasculares, en algunos casos con desenlace mortal de infarto cerebral, en pacientes tratados con roxadustat. Se añade cobre en sangre elevado como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Ustekinumab: inmunización con vacunas vivas. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento. Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-julio-y-agosto-de-2024/>

La Habana, 11 de septiembre de 2024