

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 2 • març - abril 2021



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Seguretat de les vacunes contra la COVID-19
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)

## Seguretat de les vacunes contra la COVID-19 ■

Des que el 27 de desembre de 2020 es va vacunar la primera persona a Catalunya amb la primera dosi de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer/BioNTech,<sup>1</sup> la seguretat d'aquesta vacuna i de la resta que s'han anat autoritzant ha estat envoltada d'una enorme expectació.

El desenvolupament accelerat i l'autorització ràpida i condicional de les diferents vacunes disponibles per immunitzar la població contra la COVID-19, tot i que complien els requisits estrictes de qualitat, eficàcia i seguretat, han generat incerteses sobre els seus potencials efectes indesitjats, fet pel qual la necessitat de la farmacovigilància s'ha fet encara més patent. A més, la necessària estratègia de vacunació massiva de la població feia indispensable una vigilància contínua de la seguretat, per tal d'identificar els potencials problemes al més ràpidament possible.

Davant d'aquesta situació, el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Us Humà (SEFV-H), encarregat de l'avaluació permanent dels riscos associats als medicaments comercialitzats i integrat pels centres de farmacovigilància i coordinat per l'Agència Espanyola de Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS), va posar en marxa un pla específic de farmacovigilància per a aquestes vacunes.<sup>2</sup>

Un dels pilars fonamentals d'aquest Pla és l'anàlisi dels casos d'esdeveniments adversos després de la vacunació, notificats al Programa de Targeta Groga. Atès que l'objectiu del Pla és identificar nous problemes de seguretat, és prioritària la notificació i l'anàlisi dels casos greus, d'efectes adversos desconeguts i, com a particularitat, de determinades patologies d'especial interès –conegudes per les seves sigles en anglès AESI (*adverse events of special interest*)– que s'esdevinguin després de la vacunació (taula 1).<sup>3</sup>

Paral·lelament a la notificació espontània, s'han posat en marxa estudis observacionals com, per exemple, els emmarcats en el Projecte ACCESS,<sup>4</sup> que cerquen determinar les incidències d'AESI a partir del seguiment de diverses cohorts en bases de dades sanitàries de set països europeus.

**Taula 1. Patologies d'especial interès en la vigilància de les vacunes contra la COVID-19.<sup>3</sup>**

Agèusia	Malaltia arterial coronària
Alteracions de la coagulació	Meningoencefalitis
Anafilaxi	Microangiopatia
Anòsmia	Mielitis transversa
Arrítmia	Miocarditis
Artritis sèptica aguda	Mort per qualsevol causa
Cardiomiopatia induïda per estrès	Mort sobtada
Convulsió generalitzada	Narcolèpsia
COVID-19 (després de la immunització)	Paràlisi facial de Bell
Dany hepàtic o renal agut	Síndrome del destret respiratori agut
Encefalomièlitis disseminada aguda	Síndrome de Guillain-Barré
Eritema multiforme	Trombocitopènia idiopàtica
Fallida cardíaca	Tromboembòlies
Hemorràgies	Vasculitis cutània

Les dades recollides en el Centre de Farmacovigilància de Catalunya (CFVCAT) se centralitzen en la base de dades estatal Farmacovigilància Espanyola Dades de Reaccions Adverses (FEDRA). L'AEMPS comparteix aquesta informació amb la resta d'agències europees i amb l'Organització Mundial de la Salut (OMS). L'anàlisi d'aquesta informació permet identificar possibles noves reaccions adverses (senyals) que, quan es consideren rellevants, són avaluades en profunditat pels experts del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC) de l'Agència Europea del Medicament (EMA), la qual fa recomanacions sobre les accions a emprendre davant d'un nou problema de seguretat, quan aquest es confirma.

Des de l'inici de la campanya de vacunació s'han detectat nous efectes adversos que, en alguns casos, han obligat a modificar l'estratègia o el ritme de vacunació de la població.<sup>5</sup> L'exemple més destacat ha estat el dels esdeveniments tromboembòlics greus i extremadament rars després de la vacunació amb Vaxzevria® (AstraZeneca),<sup>6</sup> però que han tingut una cobertura mediàtica espectacular i han generat molta alarma. Els primers casos notificats, ràpidament van tenir ressò i l'avaluació del senyal, que en altres condicions es fa fora del focus mediàtic, es va fer excepcionalment exposada a la població a través dels mitjans de comunicació. Les condicions d'incertesa en què es van iniciar aquestes avaluacions van determinar l'aparició d'informacions poc clares o contradictòries i situacions de confusió, agreujades per decisions heterogènies preses per les autoritats de salut de diversos països quant a restriccions de l'administració de la vacuna per tal de prevenir aquest risc. Tot i que les dades disponibles en tot moment han mostrat que la relació entre el benefici i el risc és favorable amb aquesta vacuna, i que està avalada per les agències reguladores, les diferents decisions dels països quant a estratègia de vacunació, amb les mateixes dades, posen de manifest que aquestes no s'han pres atenent només criteris científics.

Per tal d'evitar informacions poc clares o contradictòries que puguin perjudicar la campanya d'immunització i provocar un escepticisme infundat sobre els beneficis de vacunar-se, l'AEMPS ha desenvolupat plans de comunicació específics sobre els beneficis i els riscos de les vacunes. A més de les notes informatives que habitualment es publiquen quan hi ha alguna alerta de seguretat, s'han habilitat nous espais web amb informació actualitzada sobre la seguretat de les vacunes.<sup>7</sup>

## ■ Informes periòdics de farmacovigilància sobre les vacunes contra la COVID-19

L'AEMPS, en col·laboració amb la Direcció General de Salut Pública i els centres de farmacovigilància, difon periòdicament informació pública sobre els esdeveniments adversos notificats després de la vacunació contra la COVID-19. En aquests informes s'hi poden consultar, a més dels casos notificats, totes les no-

vetats relacionades amb la farmacovigilància de les vacunes. En aquests moments ja s'han publicat cinc informes –el darrer és del passat 11 de maig.<sup>8</sup>

Incorporen un apartat específic sobre aspectes de seguretat de cada vacuna, on s'informa sobre l'estat de les decisions que es van prenent per cada problema detectat. Per a cada vacuna, es presenta una taula dels 10 esdeveniments més notificats i un vincle a informació interactiva més detallada sobre les sospites de reaccions adverses notificades (tipus de notificador, edat i sexe de les persones afectades, evolució temporal de les notificacions i els òrgans i sistemes implicats en les notificacions).

L'informe acaba amb un recull de respostes a les preguntes que han anat sorgint en relació amb la seguretat de les vacunes.

## ■ Interpretació de les dades

Cal tenir present que la informació obtinguda a partir de la notificació té limitacions. Les notificacions proporcionen informació sobre esdeveniments adversos que s'han produït amb proximitat temporal amb l'administració de la vacuna. Aquesta coincidència temporal no es pot interpretar, per ella mateixa, com a sinònim de causalitat.

S'ha de pensar que, atès el gran volum de persones vacunades en poc temps, no ha d'estranyar que puguin aparèixer signes o símptomes que, lluny de tenir una relació de causalitat amb la vacuna, es produeixen després de la vacunació, "per casualitat", a causa d'altres factors que concorren en aquell moment (edat, sexe, patologies concomitants, altres medicaments, ansietat, por a les conseqüències o als errors en l'administració). Per aquest motiu, a més de l'anàlisi individual dels casos, per a les patologies d'especial interès s'estudia si el nombre de casos notificats supera els esperats en la població general, amb models que tenen en compte diferents graus d'infranotificació.

L'acumulació d'evidències de certa relació de causalitat entre l'administració d'una vacuna i un efecte advers permet generar un senyal de farmacovigilància, és a dir, una sospita fonamentada d'una nova reacció adversa que s'haurà de confirmar i de la qual se n'haurà de quantificar el risc amb avaluacions i estudis epidemiològics específics. La notificació espontània no permet calcular incidències d'aparició d'efectes adversos perquè no es pot conèixer la freqüència real d'aparició d'una determinada reacció adversa. Pel mateix motiu, tampoc no és vàlid fer comparacions entre vacunes a partir del que s'ha notificat. És un fet conegut que la notificació d'un determinat problema pot estar influït per fenòmens aliens a la pròpia relació de causalitat, com la moda o la pressió mediàtica.

## ■ Senyals en estudi i nous riscos identificats

L'EMA també publica en la seva web informes amb les novetats relacionades amb la seguretat de les vacunes

autoritzades a la Unió Europea (UE), fruit de l'activitat de farmacovigilància dels països membres.<sup>9-12</sup> Aquests informes contenen informació sobre senyals de nous riscos en avaluació pel PRAC i sobre efectes adversos confirmats (taula 2), que són incorporats a les fitxes tècniques i els prospectes.<sup>13</sup>

**Taula 2. Noves reaccions adverses identificades.**

Efecte advers	Freqüència d'aparició
<b>Comirnaty® (BioNTech/Pfizer)</b>	
Diarrea	Molt freqüent (1/10)
Vòmits	Freqüent (1/100)
Erupció cutània i pruija	Freqüent (1/100)
Urticària	Poc freqüent (1/1.000)
Angioedema	Poc freqüent (1/1.000)
Anafilaxi	Sense determinar a la UE
<b>Vaxzevria® (AstraZeneca)</b>	
Anafilaxi i altres reaccions greus d'hipersensibilitat	Sense determinar a la UE
Trombosi amb trombocitopènia	Molt rar (< 1/10.000)
Trombocitopènia	Freqüent (1/100)
<b>COVID-19 vaccine Moderna®</b>	
Anafilaxi i altres reaccions greus d'hipersensibilitat	Sense determinar
<b>COVID-19 vaccine Janssen®</b>	
Trombosi amb trombocitopènia	Molt rar (< 1/10.000)

## ■ Notificacions a Catalunya

En el cas concret de les vacunes contra la COVID-19, la participació dels professionals sanitaris i la ciutadania en la notificació d'esdeveniments adversos ha estat espectacular. Això ha fet que, en els primers mesos de 2021, el volum de casos notificats al CFVFCAT s'hagi incrementat en un 400% en comparació amb el que s'acostumava a rebre en tot un any.

Des de l'inici de la campanya de vacunació i fins al 25 d'abril de 2021, en el CFVFCAT s'han rebut 7.561 notificacions d'esdeveniments adversos després de la vacunació contra la COVID-19; d'aquestes, 4.702 a través del registre del Programa de Vacunacions de l'Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT) i 2.836 adreçades directament al CFVFCAT.

El 25 d'abril, amb un total de 2.351.006 dosis administrades –de les quals 633.412 són segones dosis–, la taxa d'esdeveniments adversos notificats se situa en 3,2 per cada 1.000 dosis administrades. El 69% de les dosis

administrades van ser de Comirnaty® (BioNTech/Pfizer), el 25,8% de Vaxzevria® (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) i el 5,2% de COVID-19 Vaccine Moderna®.

Durant aquest mateix període, 1.286 casos han estat avaluats i incorporats a la base de dades FEDRA, i formen part del total de 17.297 casos que es presenten al 5è informe de farmacovigilància de vacunes COVID-19.<sup>8</sup> El 79,8% dels casos han estat notificats per professionals sanitaris i el 20,2% per la ciutadania. En 12 casos es desconeix quina ha estat la vacuna COVID-19 administrada. A la taula 3 es descriuen les principals característiques dels casos per a cadascuna de les vacunes.

### Casos d'esdeveniments trombòtics i embòlics després de la vacunació contra la COVID-19

S'han avaluat 43 casos d'esdeveniments adversos tromboembòlics: 23 després de la vacunació amb Comirnaty®, 18 amb Vaxzevria® i 2 amb COVID-19 Vaccine Moderna®.

Amb Vaxzevria® destaquen: 2 casos de trombosi de sins venosos cerebrals (un d'ells amb trombocitopènia), 1 cas de trombosi arterial cerebral i 2 casos de trombosi en localitzacions inusuals, ambdós amb trombocitopènia.

Amb Comirnaty® destaca: 1 cas de trombosi de sins venosos cerebrals, sense trombocitopènia, amb transformació hemorràgica i desenllaç mortal. També 1 cas de trombosi de la vena porta.

## ■ Conclusió

Els beneficis de les vacunes contra la COVID-19 en superen àmpliament els riscos. La notificació d'esdeveniments adversos greus, desconeguts i d'especial interès (AESI) després de la vacunació és clau per identificar senyals de nous riscos. L'anàlisi de les notificacions rebudes ha permès identificar nous efectes adversos que han estat incorporats a les fitxes tècniques i prospectes, entre ells la trombosi amb trombocitopènia amb Vaxzevria®.

Us agraïm la vostra col·laboració amb el [Programa de Targeta Groga](#) i us animem a mantenir la vigilància.

**Taula 3. Característiques dels casos d'esdeveniments adversos amb vacunes contra la COVID-19.**

	Comirnaty®	Vaxzevria®	Covid-19 Vaccine Moderna®
Casos (n)	840	391	43
Dones (n, %)	693 (82,5%)	301 (77%)	32 (74,4%)
Edat mitjana (anys) (mínim - màxim)	47,5 (19-99)	40,3 (19-65)	45,2 (19-80)
Greus (n, %)	226 (27%)	225 (57,5%)	26 (60,5%)
Esdeveniments adversos (n)	2.135	1.276	115
Més freqüents notificats (%)			
Generals (febre) i lloc administració	40,4%	30,3%	34,8%
Neurològics (cefalea)	17,4%	24,2%	14,8%
Gastrointestinals (náusea, vòmits)	11,5%	11,8%	11,8%
Musculoesquelètics (miàlgies i artràlgies)	11%	10,3%	6%

## Referències bibliogràfiques

1. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). La primera persona vacunada contra la COVID-19 a Catalunya, Josefa Pérez, rep la segona dosi. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2021. Disponible a: <https://salutpublica.gencat.cat/ca/detalls/Article/La-primer-persona-vacunada-contra-la-Covid-19-a-Catalunya-Josefa-Perez-rep-la-segona-dosi>
2. AEMPS. Vigilancia de la Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia\\_seguridad\\_vacunas\\_COVID-19.pdf?x74586](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia_seguridad_vacunas_COVID-19.pdf?x74586)
3. The Brighton Collaboration. Priority list of adverse events of special interest: COVID-19. Georgia: The Task Force for Global Health, 2021. Disponible a: <https://brightoncollaboration.us/priority-list-aesi-covid/>
4. Vaccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU). ACCESS vACCine covid-19 monitoring readinESS. Disponible a: <https://vac4eu.org/covid-19-vaccine-monitoring/>
5. AEMPS. Nota Informativa. El Ministerio de Sanidad suspende a partir de mañana y durante las dos próximas semanas la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI\\_MUH\\_FV-02-2021-AZ-Suspension.pdf?x74586](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-02-2021-AZ-Suspension.pdf?x74586)
6. AEMPS. Nota Informativa. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca): actualización sobre el riesgo de trombosis. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI\\_MUH\\_FV-04-2021-AZ-actualizacion.pdf?x74586](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-04-2021-AZ-actualizacion.pdf?x74586)
7. AEMPS. Farmacovigilancia de vacunas contra la COVID-19. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contra-la-covid%e2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/>
8. AEMPS. 5º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat, 2021. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/5o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
9. EMA. COVID-19 vaccine safety update for Comirnaty. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty/safety-updates-section>
10. EMA. COVID-19 vaccine safety update for Vaxzevria. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca/safety-updates-section>
11. EMA. COVID-19 vaccine safety update for COVID-19 Vaccine Moderna. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna/safety-updates-section>
12. EMA. COVID-19 vaccine safety update for COVID-19 Vaccine Janssen. Amsterdam: European Union. EMA, 2021. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen/safety-updates-section>
13. AEMPS. Centro de información online de Medicamentos (CIMA). Madrid: Gobierno de España. Ministerio de Sanitat. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

# Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ■

## Textos complets d'aquestes comunicacions

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<p>Aixecament de la suspensió de comercialització del medicament Esmya® (acetat d'ulipristal 5 mg), amb restriccions en les seves indicacions a causa del risc de dany hepàtic greu.</p> <p>12 d'abril de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021031</a></p>	<p>El març de 2020, atesa l'aparició de casos greus de lesió hepàtica malgrat l'establiment de mesures de control, se'n va decidir la suspensió cautelar de la comercialització a la Unió Europea.</p> <p>Després que el PRAC de l'EMA en fes la revisió, la conclusió sobre el balanç benefici-risc de l'acetat d'ulipristal resulta favorable exclusivament en el tractament intermitent dels símptomes moderats a greus dels miomes uterins, en dones que no han assolit la menopausa, quan l'embolització i/o la cirurgia no són adequades o han fracassat.</p>	<p>No s'ha d'utilitzar en el tractament prequirúrgic dels miomes uterins perquè hi ha alternatives de tractament i no és determinant per a l'èxit de la cirurgia.</p> <p>Cal vigilar la funció hepàtica abans d'iniciar cada període de tractament, durant el tractament i 2-4 setmanes després de finalitzar-lo.</p> <p>No s'ha d'iniciar tractament amb acetat d'ulipristal si les transaminases estan elevades 2 vegades el límit superior de la normalitat i cal interrompre'l si s'eleven més de 3 vegades.</p> <p>Cal informar les pacients sobre el risc de dany hepàtic; i advertir-les que, si es presenten els signes i símptomes suggestius (dolor abdominal, nàusees, vòmits, astènia, anorèxia, icterícia, colúria i/o acòlia), cal que interrompin immediatament el tractament i contactin amb el seu metge.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)