

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 5 • octubre - desembre 2021



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Síndrome d'alliberació de citocines per medicaments
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)

## Síndrome d'alliberació de citocines per medicaments ■

La síndrome d'alliberació de citocines és una reacció inflamatòria sistèmica sobtada i intensa, de vegades mortal, associada a l'activació de nombroses cèl·lules del sistema immunitari i l'alliberació massiva de mediadors de la inflamació, sobretot citocines, sense dirigir-se a un antigen específic. Malgrat les nombroses similituds amb la "tempesta de citocines", associada a la COVID-19,<sup>1</sup> la síndrome d'alliberació de citocines es considera secundària a diversos medicaments, sobretot als anticossos monoclonals.<sup>2</sup> En aquest número es fa una breu descripció dels principals fàrmacs implicats.

Clínicament cursa amb manifestacions poc específiques, com febre, calfreds, diaforesi, taquicàrdia, hipotensió, dispnea o opressió toràcica, trastorns digestius (dolor abdominal, nàusees, vòmits, diàrrea) i cutanis (erupció, pruíja), entre d'altres. De vegades, l'alliberació massiva de citocines pot resultar en fracàs d'un o diversos òrgans amb compromís del pronòstic vital (per afectació respiratòria, cardíaca, renal, neurològica o coagulació intravascular dissemi-

nada). Sovint es produeix després de la primera perfusió intravenosa d'un medicament, algunes vegades després de la segona administració. La intensitat de la síndrome s'acostuma a atenuar o desaparèixer durant les perfusions següents.

Si bé els símptomes són similars als d'una reacció d'hipersensibilitat al·lèrgica, el mecanisme, l'evolució i les conseqüències són diferents. En cas d'una reacció d'hipersensibilitat al·lèrgica, els símptomes apareixen després d'almenys una exposició a l'al·lergen, és a dir, després d'una sensibilització. És important diferenciar-les, ja que les reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgiques s'agreugen amb les reexposicions, mentre que la síndrome d'alliberació de citocines es va esvaint.

La primera descripció de la síndrome d'alliberació de citocines va ser a principis dels anys noranta, després de la comercialització del **muromonab**, un anticòs monoclonal que actua sobre els receptors CD3 de la superfície dels limfòcits T i causa depleció dels limfòcits. Va ser autoritzat per ser administrat per via intravenosa com a immunosupressor per al rebuig agut en els trasplantaments d'òrgans, però es va retirar del mercat per motius comercials. Els trastorns apareixien durant la primera perfusió i s'atenuaven durant

les infusions posteriors. El **basiliximab**, indicat per a la profilaxi del rebuig agut en el trasplantament renal, també s'ha associat a la síndrome d'alliberació de citocines.

L'any 2006, l'administració intravenosa del TGN1412, primer anticòs monoclonal anti-CD28, va provocar en 6 voluntaris sans durant un assaig de fase I una síndrome inflamatòria sistèmica greu associada a una alliberació massiva de citocines, durant els 90 minuts de la injecció.<sup>3,4</sup>

Els principals medicaments implicats en la síndrome són **anticossos monoclonals**, administrats per via intravenosa i emprats sobretot en algunes neoplàsies o hemopaties malignes, o com a immunosupressors en algunes malalties autoimmunitàries, com l'artritis reumatoide o l'esclerosi múltiple.<sup>5</sup>

Els anticossos monoclonals dirigits contra l'antigen CD20 dels limfòcits B (**rituximab**, **ocrelizumab** i **obintumab**) s'han associat a casos greus de síndrome d'alliberació de citocines. L'**alemtuzumab**, un anticòs monoclonal dirigit contra l'antigen CD52 de la superfície dels limfòcits T i B i d'altres cèl·lules del sistema immunitari i autoritzat per al tractament de l'esclerosi múltiple, pot causar síndrome d'alliberació de citocines.<sup>6,7</sup>

El **blinatumomab**, un anticòs monoclonal dirigit contra l'antigen CD19 de la superfície dels limfòcits B i contra l'antigen CD3 dels limfòcits T, causa síndrome d'alliberació de citocines. Està autoritzat, però no comercialitzat, per al tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda.

Altres anticossos que s'han implicat en la síndrome són el **trastuzumab** i el **pertuzumab**, anti-HER 2 emprats en el càncer de mama, el **cetuximab**, un anticòs monoclonal contra el receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) indicat en el càncer colorectal metastàtic amb expressió del receptor de l'EGFR i el carcinoma de cèl·lules escamoses de cap i coll, el **dinutuximab beta**, un anti-GD 2 emprat en el neuroblastoma, l'**elotzumab**, un anti-slamf7 utilitzat en el mieloma múltiple, i el **siluximab**, un anti-IL6 emprat en la malaltia de Castleman limfoproliferativa. Els inhibidors del punt de control immunològic (*checkpoint inhibitors*), com **nivolumab** o **pembrolizumab**, també s'han associat a síndrome d'alliberació de citocines.<sup>8,9</sup>

La síndrome d'alliberació de citocines també és una toxicitat significativa de la teràpia **CAR-T** (*chimeric antigen receptor T cells*) per a tumors malignes hematològics, com l'axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) o el tisagenlecleucel (Kymriah®).<sup>10,11</sup>

Pel que fa a la gravetat de la síndrome d'alliberació de citocines, la càrrega de la malaltia de base (càrrega d'antigen) és un dels predictors més importants. Per tant, un tumor de mida gran o una gran quantitat de cèl·lules malignes circulants són factors que indiquen la gravetat de la síndrome.<sup>2</sup>

Per a la **prevenció** de la síndrome d'alliberació de citocines es recomana una premedicació que inclou l'associació d'un antihistamínic amb paracetamol i un corticoide, tot i que cal una vigilància molt estreta dels pacients durant les primeres administracions. El seu **tractament** és, sobretot, simptomàtic i es basa, especialment, en oxigenoteràpia, hidratació intravenosa i/o vasoconstrictors.<sup>2,5</sup> El **tocilizumab**, un anticòs monoclonal dirigit contra el receptor de la interleucina 6 aprovat en diverses malalties reumatològiques, també està autoritzat per al tractament de la síndrome greu o potencialment mortal induïda per teràpies CAR-T.<sup>12</sup>

Si sospiteu una síndrome d'alliberació de citocines, us encoratgem a notificar-ho al sistema de farmacovigilància a través de [www.targetagroga.cat](http://www.targetagroga.cat).

## Referències bibliogràfiques

1. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2021;45:100707.
2. Syndrome de libération de cytokines causé par les médicaments. *Rev Prescrire*. 2019;39(428):430-2.
3. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355:1018-28.
4. Vessillier S, Eastwood D, Fox B, Sathish J, Sethu S, Dougall T, et al. Cytokine release assays for the prediction of therapeutic mAb safety in first-in man trials—Whole blood cytokine release assays are poorly predictive for TGN1412 cytokine storm. *J Immunol Methods*. 2015;424:43-52.
5. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:499-521.
6. Adams PS, Shapiro R, Hilmi IA. Postoperative cardiac tamponade after kidney transplantation: a possible consequence of alemtuzumab-induced cytokine release syndrome. *Transplantation*. 2013;95(3):e18-9.
7. Vessillier S, Fort M, O'Donnell L, Hinton H, Nadwodny K, Piccotti J, et al; participants of the study. Development of the first reference antibody panel for qualification and validation of cytokine release assay platforms - Report of an international collaborative study. *Cytokine X*. 2020;2(4):100042.
8. Rogers BB, Zawislak C, Wong V. Management of Hematologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12:392-404.
9. Ceschi A, Noseda R, Palin K, Verhamme K. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol*. 2020;11:557.
10. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, Shaw P, Berg RA, June CH, Porter DL, Frey NV, Grupp SA, Teachey DT. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Crit Care Med*. 2017;45:e124-e131.
11. Banerjee R, Fakhri B, Shah N. Toci or not toci: innovations in the diagnosis, prevention, and early management of cytokine release syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2021;62:2600-11.
12. Tvedt THA, Vo AK, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokine Release Syndrome in the Immunotherapy of Hematological Malignancies: The Biology behind and Possible Clinical Consequences. *J Clin Med*. 2021;10:5190. or therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920944359.

# 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>Xeljanz (tofacitinib): noves precaucions d'ús.</p> <p>5 de juliol de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021050</a></p>	<p>Els resultats preliminars de l'Estudi ORAL Surveillance (A3921133) mostren un augment de la incidència d'esdeveniments adversos cardiovasculars majors (en concret, infart agut de miocardi no mortal) i de neoplàsies malignes (exclòs el càncer de pell no melanoma) en pacients tractats amb tofacitinib en comparació amb aquells que reben un inhibidor del factor de necrosi tumoral <math>\alpha</math> (TNFi).</p> <p>L'estudi A3921133 és un assaig clínic aleatoritzat, de no inferioritat, controlat amb tractament actiu, que té per objectiu principal avaluar la seguretat cardiovascular i la malignitat del tofacitinib comparat amb un TNFi en pacients de 50 anys o més, amb artritis reumatoide i que tenen com a mínim un factor de risc cardiovascular addicional.</p>	<p>D'acord amb aquests resultats, s'ha establert que els pacients de més de 65 anys, pacients fumadors o exfumadors i aquells que tinguin factors de risc cardiovascular addicionals o per al desenvolupament de neoplàsies, no han de ser tractats amb tofacitinib llevat que no puguin rebre cap altre tractament alternatiu.</p>
<p>Vacunes contra la COVID-19: conclusions de l'avaluació del risc de miocarditis/pericarditis.</p> <p>9 de juliol de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021052</a></p>	<p>L'AEMPS informa sobre les conclusions de l'avaluació detallada del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància europeu (PRAC) sobre el potencial risc de miocarditis i pericarditis després de l'administració d'algunes vacunes contra la COVID-19.</p> <p>El PRAC ha conclòs que molt rarament es poden donar quadres de miocarditis i/o pericarditis després de l'administració de les vacunes d'ARNm, Comirnaty (Pfizer) i Spikevax (Moderna).</p> <p>Aquests quadres es presenten sobretot en homes joves, després de la segona dosi d'aquestes vacunes i en els 14 dies següents a la vacunació. L'evolució és similar als quadres de miocarditis i pericarditis per altres causes i, en general, l'evolució és bona.</p> <p>De moment, no s'ha establert relació causal de miocarditis o pericarditis amb les altres dues vacunes disponibles (COVID-19 Vaccine Janssen i Vaxzevria).</p>	<p>L'AEMPS recomana als professionals sanitaris que considerin la possibilitat de miocarditis i/o pericarditis en cas que es presentin símptomes suggestius per poder fer un diagnòstic i tractament adequats.</p> <p>Cal informar les persones que reben aquestes vacunes sobre els símptomes que siguin indicatius d'una miocarditis/pericarditis.</p>
<p>Vacuna contra la COVID-19 de Janssen i risc de síndrome d'extravasació capil·lar.</p> <p>12 de juliol de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021053</a></p>	<p>El PRAC ha avaluat els tres casos notificats de síndrome d'extravasació capil·lar (SEC) que es van presentar durant els primers dies després de l'administració de la vacuna contra la COVID-19 de Janssen. Dos d'aquests van ser mortals, i un d'ells tenia antecedents de SEC. Aquest possible risc ja havia estat identificat amb la vacuna Vaxzevria (<a href="#">alerta de seguretat 2021041</a>).</p> <p>El PRAC ha conclòs que malgrat que l'evidència basada en aquests tres casos és insuficient per establir una relació causal definitiva amb la vacuna, el fet que en un dels pacients amb SEC reaparegués la simptomatologia immediatament després de la vacunació, amb desenllaç mortal, indica que no es pot descartar que la vacuna pugui tenir relació amb l'aparició d'aquesta simptomatologia.</p>	<p>Es contraindica la vacuna contra la COVID-19 de Janssen en persones que han presentat prèviament episodis de SEC.</p> <p>Es recomana als professionals sanitaris que vigilin la possible aparició de signes o símptomes de SEC, com edema perifèric, augment ràpid de pes, hipotensió greu, hipoalbuminèmia, hemoconcentració. Els pacients que pateixen un episodi agut de SEC poden necessitar ingress hospitalari i teràpia de cures intensives.</p> <p>És important explicar als vacunats que cal que sol·licitin atenció mèdica immediata en cas que apareguin aquests símptomes.</p>
<p>Vacuna contra la COVID-19 de Janssen i risc de síndrome de Guillain-Barré.</p> <p>23 de juliol de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021058</a></p> <p>Vaxzevria i risc de síndrome de Guillain-Barré.</p> <p>10 de setembre de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021074</a></p>	<p>S'ha identificat la síndrome de Guillain-Barré (SGB) com a una possible reacció adversa molt rara associada a les vacunes contra la COVID-19 de Janssen i d'AstraZeneca (Vaxzevria).</p>	<p>Es recomana als professionals sanitaris que estiguin atents a l'aparició de símptomes o signes relacionats amb l'SGB, atesa la gravetat d'aquesta malaltia, a fi d'obtenir un diagnòstic i tractament precoços.</p> <p>Es recomana als pacients vacunats que després de rebre aquesta vacuna presentin debilitat a les extremitats o a la cara; dificultat de coordinació en el moviment, amb la marxa o per mantenir-se dret; dolor o formigueig a les extremitats; dificultat per parlar, mastegar o empassar; visió doble o dificultat per moure els ulls, entre altres símptomes, cal que cerquin assistència mèdica immediata.</p>
<p>Vacunes contra la COVID-19 de Janssen i risc de trombocitopènia immunitària i tromboembolisme venós.</p> <p>4 d'octubre de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021081</a></p>	<p>L'AEMPS informa sobre l'avaluació de les dades de seguretat per part del PRAC de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), que ha conclòs que la trombocitopènia immunitària (TPI) i el tromboembolisme venós (TEV) han estat identificats com a potencials reaccions adverses associades a la vacuna contra la COVID-19 de Janssen.</p> <p>S'han notificat casos de TPI amb una freqüència molt baixa en persones que havien rebut aquesta vacuna. Alguns d'aquests casos van tenir desenllaç mortal i també es van presentar en persones amb antecedents de TPI.</p> <p>També s'ha identificat el TEV com a possible reacció adversa de la vacuna amb una freqüència d'aparició rara.</p> <p>Aquestes poden aparèixer amb independència l'una de l'altra i amb una freqüència molt baixa. Són entitats clíniques diferents a la síndrome de trombosi amb trombocitopènia (STT).</p>	<p>Es recomana als professionals sanitaris que prestin atenció a la possible aparició de signes i símptomes de TPI i TEV, i que expliquin a les persones vacunades que, en cas que apareguin, cal que sol·licitin atenció mèdica immediata.</p> <p>En pacients amb antecedents de TPI cal considerar abans de l'administració de la vacuna el possible risc de TPI i es recomana se'n vigili el recompte plaquetari després de la seva administració.</p> <p>A les persones vacunades que presentin trombocitopènia i/o trombosi durant les tres setmanes posteriors a la vacunació cal que se'ls faci una avaluació acurada per descartar una STT.</p>

<p>Vacunes contra la COVID-19 d'AstraZeneca (Vaxzevria) i risc de trombocitopènia immunitària.</p> <p>7 d'octubre de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021083</a></p>	<p>D'acord amb l'avaluació actualitzada de seguretat, el PRAC de l'EMA ha conclòs que la TPI és una potencial reacció adversa associada a l'administració d'aquesta vacuna.</p> <p>Malgrat que en els assaigs clínics es van observar casos de trombocitopènia lleu i transitòria, no es va observar TPI com a possible reacció adversa.</p> <p>S'han notificat casos de TPI, alguns amb trombocitopènia i/o acompanyats d'hemorràgia. Alguns dels casos van tenir desenllaç mortal. La majoria es van produir durant les quatre setmanes posteriors a la vacunació. L'anàlisi dels casos notificats indica que les persones amb antecedents de TPI poden tenir més risc de trombocitopènia i de TPI després de l'administració de Vaxzevria.</p>	<p>Es recomana als professionals sanitaris que estiguin atents a la possible aparició de símptomes de TPI. També se'ls recomana que informin els vacunats sobre aquests símptomes i que, en cas que apareguin, demanin atenció mèdica immediata.</p>
<p>Suspensió de la vacunació contra la COVID-19 amb Spikevax (vacuna de Moderna) als països nòrdics.</p> <p>7 d'octubre de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021084</a></p>	<p>L'AEMPS informa sobre la suspensió de l'administració de la vacuna Spikevax en persones menors de 30 anys (Suècia, Finlàndia) i en menors de 18 anys (Dinamarca, Noruega) com a mesura de precaució després de conèixer els resultats preliminars d'un estudi epidemiològic dut a terme en aquests quatre països.</p> <p>Els resultats preliminars d'aquest estudi confirmen la miocarditis i pericarditis després de l'administració de les vacunes d'ARNm (Comirnaty i Spikevax), ja descrites com a possibles reaccions adverses d'aquestes vacunes, i que podrien ser més freqüents amb la vacuna Spikevax que no amb Comirnaty.</p> <p>D'acord amb la decisió adoptada als països nòrdics, l'AEMPS informa els professionals i la ciutadania: la miocarditis i/o pericarditis després de la vacuna contra la COVID-19 amb vacunes ARNm és una possible reacció adversa coneguda, de freqüència d'aparició molt baixa i generalment de bona evolució. Semblen més probables dues setmanes després de l'administració de la segona dosi i en homes joves.</p> <p>La decisió adoptada pels països nòrdics s'ha pres com a mesura de precaució arran dels resultats preliminars d'un estudi i, per tant, cal interpretar-la amb cautela. El PRAC de l'EMA avaluarà els resultats d'aquest estudi i valorarà si calen noves recomanacions.</p>	<p>A l'espera dels resultats de l'avaluació del PRAC de l'EMA, l'AEMPS emet un missatge de tranquil·litat i recorda als professionals sanitaris i als ciutadans que estiguin atents a la possible aparició de símptomes de sospita d'un diagnòstic de miocarditis i/o pericarditis. En aquest cas, cal buscar atenció mèdica especialitzada.</p>
<p>Actualització sobre el risc de miocarditis i pericarditis amb les vacunes d'ARNm contra la COVID-19.</p> <p>9 de desembre de 2021</p> <p><a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2021101</a></p>	<p>El PRAC ha avaluat dades recents en relació amb el risc de miocarditis i pericarditis, després de l'administració de les vacunes d'ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) i Spikevax (Moderna), que proporcionen informació addicional a la ja existent —vegeu les notes de seguretat MUH (FV) 9/2021, d'11 de juny; MUH (FV) 11/2021, de 9 de juliol; i MUH (FV) 17/2021, de 7 d'octubre—. Aquestes dues entitats són reaccions adverses ja identificades i descrites a la fitxa tècnica i el prospecte de Comirnaty i Spikevax.</p> <p>La darrera avaluació del PRAC inclou els resultats de dos grans estudis observacionals europeus: un estudi de casos i controls realitzat amb dades del Sistema Nacional de Salut de Francès (Epi-phare) i un estudi de cohorts realitzat amb dades de registres nòrdics. A partir de la revisió de les dades disponibles, el PRAC estima que la freqüència global d'aquestes afeccions és molt rara, és a dir, de fins a 10 casos per 100.000 persones vacunades.</p> <p>Les dades disponibles confirmen que aquests quadres són més freqüents en homes joves (30 anys d'edat o menys), després de rebre la segona dosi d'aquestes vacunes i durant els 14 dies següents a la vacunació. L'evolució clínica és similar als quadres de miocarditis i pericarditis que apareixen per altres causes, generalment de bona evolució.</p> <p>Per tant, els resultats dels estudis epidemiològics són consistents amb la informació ja existent i confirmen les hipòtesis establertes prèviament segons l'avaluació dels casos de miocarditis i/o pericarditis procedents dels programes de notificació espontània d'esdeveniments adversos després de la vacunació.</p>	<p>A partir dels resultats d'aquests estudis i la resta d'informació disponible, es mantenen les conclusions i les recomanacions emeses fins ara a les notes de seguretat esmentades anteriorment, i les fitxes tècniques i prospectes d'aquestes dues vacunes s'actualitzaran per incloure la informació derivada dels estudis.</p> <p>El balanç benefici/risc de Comirnaty i Spikevax es manté favorable i es considera l'alta eficàcia d'aquestes vacunes per prevenir hospitalitzacions i morts per COVID-19 i la baixa freqüència d'aparició d'aquests quadres, de curs generalment benigne.</p> <p>Es recomana als professionals sanitaris que informin les persones vacunades sobre els possibles símptomes i que, en cas que identifiquin un cas de miocarditis o pericarditis, consultin un cardiòleg per fer-ne el maneig i tractament més adequats.</p> <p>Es recomana notificar aquests esdeveniments en relació temporal amb la vacuna.</p>
<p><b>Altra informació d'interès (data i vincle)</b></p>		
<p>11è Informe de farmacovigilància de les vacunes COVID-19</p> <p>21 de desembre de 2021</p> <p><a href="#">Alerta amb referència 2021106</a></p>	<p>L'AEMPS ha publicat l'onzè Informe sobre esdeveniments adversos relacionats amb les vacunes contra la COVID-19 notificats a l'Estat espanyol fins al 12 de desembre de 2021.</p> <p>També hi fa un recull d'altres informacions rellevants sobre possibles nous riscos i reaccions adverses identificades en relació amb aquestes vacunes.</p> <p>Les novetats principals de l'Informe són l'actualització del risc de miocarditis/pericarditis amb vacunes d'ARNm i la informació sobre una nova reacció adversa identificada, la vasculitis cutània de petits vasos amb COVID-19 Vaccine Janssen.</p>	

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Azucena Carranzo

Comitè editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, 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)