

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 20, núm. 3 · maig -juny 2022



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

## Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Contribució del Programa de Targeta Groga en la identificació de problemes de seguretat en l'ús de medicaments. Generació de senyals en farmacovigilància.
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).
- Altres informacions sobre seguretat de l'AEMPS.

## Contribució del Programa de Targeta Groga en la identificació de problemes de seguretat en l'ús de medicaments. Generació de senyals en farmacovigilància ■

L'ús segur dels medicaments és un dels elements bàsics per garantir una assistència sanitària de qualitat, i disminuir l'impacte de les reaccions adverses a medicaments (RAM). És clau en la millora de la salut de la població. Per tal d'aconseguir-ho, és essencial la participació de tots els agents implicats en activitats de farmacovigilància i cal incorporar-les tant en les polítiques de medicaments de les institucions sanitàries com en el dia a dia de la pràctica assistencial.

Una assistència sanitària que promogui la seguretat del pacient en l'ús de medicaments implica, per tant, una participació activa en el sistema de farmacovigilància, des de la notificació de la sospita

de reaccions adverses a la implantació de solucions per prevenir o minimitzar els riscos identificats.

La farmacovigilància és una activitat de salut pública, de responsabilitat compartida entre tots els agents que intervenen en la cadena dels medicaments, que té per objectiu la identificació, quantificació, avaluació i prevenció dels riscos associats a l'ús dels medicaments.<sup>1</sup>

Si bé la finalitat de la farmacovigilància és la prevenció, aquesta no és possible si no coneixem bé els riscos als quals cal fer front. El veritable perfil de toxicitat dels medicaments comercialitzats l'anem coneixent i completant a mesura que en fem ús en la pràctica clínica habitual. És per això, que un primer objectiu de la farmacovigilància és la identificació de nous riscos. El mètode més ràpid per generar hipòtesis de relacions causals entre medicaments i efectes indesitjats (senyals) és la notificació espontània de casos clínics individuals de sospita de RAM i la reunió de sèries de pacients que presenten en comú un efecte i una exposició farmacològica prèvia. Aquesta és la base del Programa de Targeta Groga.

Atès que l'objectiu principal d'aquest Programa de notificació espontània és detectar senyals, veurem el significat d'aquest darrer concepte.

## ■ Què és un senyal?

Un senyal en farmacovigilància és una informació que suggereix una nova associació causal, o bé un nou aspecte d'una associació ja coneguda entre l'administració d'un medicament i un efecte advers. Aquesta informació pot procedir d'una o diverses fonts, i es considera suficientment versemblant per justificar accions adreçades a la seva avaluació.<sup>2</sup> Pot ser un senyal una reacció que no està descrita a la fitxa tècnica del medicament, o una interacció entre dos medicaments de la qual, tot i estar descrita a la fitxa tècnica, no es tenia prou informació de la seva rellevància clínica. Un senyal constitueix doncs, un primer indici per iniciar una activitat d'avaluació sobre un possible problema de seguretat en l'ús dels medicaments en la pràctica clínica habitual.

El Programa de Targeta Groga recull la informació de les notificacions sobre sospites de reaccions adverses que envien els professionals sanitaris i la ciutadania. Tot i que només són sospites de la possible associació amb el medicament utilitzat, serveixen per generar senyals de possibles nous problemes de seguretat.<sup>3</sup> De vegades, aquesta informació és suficient per a l'adopció de mesures reguladores que poden consistir en la modificació de les condicions d'ús autoritzades, la incorporació a la fitxa tècnica del medicament d'una nova contraindicació, informació sobre noves reaccions adverses identificades o fins i tot la suspensió de la comercialització del medicament.

La recollida i l'anàlisi d'aquestes notificacions constitueix la base del Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV), que integra les actuacions de totes les administracions sanitàries en aquesta matèria. Creat el 1983, ha contribuït de manera significativa a posar en relleu l'impacte de les RAM sobre la salut, tant en l'àmbit hospitalari com extrahospitalari. Coordinat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), en els més de 30 anys d'existència, el SEFV ha identificat nombroses RAM anteriorment desconegudes, i ha contribuït a caracteritzar el curs clínic, l'impacte en la

salut i el pronòstic d'efectes indesitjats que eren poc coneguts.<sup>4</sup>

## ■ Com es general un senyal

El SEFV disposa d'una base de dades central, – FEDRA (Farmacovigilància Espanyola, Dades de Reaccions Adverses)–, amb accés des de cada centre, que permet reunir la informació que s'ha notificat mitjançant les targetes grogues, un cop avaluada i codificada pels tècnics de farmacovigilància. La informació d'aquesta base de dades també s'integra en la base de dades europea de farmacovigilància (EudraVigilance) i en la base de dades internacional (VigiBase). L'explotació d'aquestes bases de dades permet obtenir informació sobre les característiques de les notificacions (dels pacients, dels medicaments implicats, de les reaccions adverses) i sobretot permet la generació de senyals.

Actualment, el procés de gestió de senyals està coordinat a Europa amb la participació de tots els estats membres.<sup>5</sup> El Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscs en Farmacovigilància (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) avalua senyals que han estat prèviament detectats i validats en l'àmbit nacional, per algun dels estats membres. És en aquesta fase inicial d'identificació d'un senyal potencial en què participen els centres de farmacovigilància, partint de la informació obtinguda de la notificació de sospites de RAM.

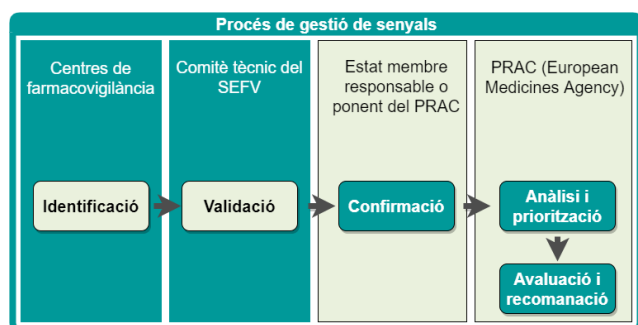
El personal tècnic especialitzat dels centres de farmacovigilància té la responsabilitat d'analitzar de forma agregada la informació amb l'objectiu d'identificar senyals; i això implica una revisió periòdica dels casos notificats que descriuen una sospita de reacció adversa desconeguda o poc coneguda i fer l'anàlisi quantitativa i qualitativa de la informació recollida en les notificacions. Així, una Targeta Groga d'un professional sanitari o d'un ciutadà de Catalunya pot formar part del conjunt de notificacions que constitueixen un senyal a discutir i validar si conté l'associació fàrmac-reacció que està en investigació.

Els diversos centres es coordinen a través del Comitè Tècnic de Farmacovigilància del SEFV, on es tracten aspectes organitzatius, metodològics i on es duu a

terme la discussió científica i la validació dels senyals identificats als centres de farmacovigilància.

Els senyals validats, es comparteixen en l'àmbit europeu i és, finalment, el PRAC de l'Agència Europea del Medicament (EMA) el responsable de l'avaluació, el seguiment i la confirmació dels problemes de seguretat amb els medicaments. Mensualment, a l'agenda d'aquest Comitè es tracta un punt fix sobre nous senyals generats amb la notificació espontània.<sup>6</sup> Cal tenir en compte que en tota avaluació d'un senyal, a la informació obtinguda a partir de la notificació espontània s'hi afegeix informació procedent d'altres fonts d'informació sobre el medicament i es fa una reavaluació del benefici-risc del medicament. A la figura 1 es presenta aquest procés de gestió de senyals.

**Figura 1. Procés de gestió de senyals identificats a partir de la notificació espontània de sospites de reaccions adverses a medicaments**



El fet que la informació sigui accessible en l'àmbit europeu i internacional permet que qualsevol notificació pugui formar part del conjunt de notificacions d'un senyal generat a un altre país de la Unió Europea (UE) o que participi en el Programa internacional de farmacovigilància de l'Organització Mundial de la Salut (OMS).

En qualsevol senyal, el nombre de casos notificats amb l'associació en estudi serà determinant. També ho serà la qualitat de la informació recollida del cas notificat (dates de les reaccions, dates de l'administració dels tractaments, indicació dels tractaments, medicació concomitant, desenllaç de la reacció, etc.) atès que, com més qualitat tingui la informació aportada, menys nombre de casos seran necessaris per a la validació d'un senyal i per a la seva posterior confirmació. El fet de no notificar pot endarrerir la identificació d'un nou problema de

seguretat i per aquest motiu segueix sent un repte aconseguir que la notificació espontània s'integri com una pràctica habitual dels professionals.

### ■ Què passa quan es confirma un senyal?

Quan un senyal es confirma, estem davant d'un nou problema de seguretat amb un medicament que fa que sigui necessària l'adopció de mesures reguladores orientades a la seva prevenció o minimització. La comunicació i difusió d'aquesta nova informació des de l'administració sanitària als professionals que prescriuen i dispensen medicaments és un pas essencial per tal d'assegurar una utilització correcta dels medicaments.

En aquest sentit, l'AEMPS emet les notes informatives de seguretat<sup>7</sup> i el Departament de Salut difon aquesta informació de manera ràpida als professionals per mitjà del Sistema d'Alertes Farmacèutiques de Catalunya (SAFCAT)<sup>8</sup> i del Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya, publicació que conté un resum de les comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS. Així mateix, per tal de complementar aquests mecanismes de comunicació, el Servei Català de la Salut (CatSalut) ha establert un circuit d'alertes de seguretat clínica amb l'objectiu de facilitar que aquesta informació arribi a l'àmbit assistencial i es duguin a terme les accions recomanades per fer un ús més segur dels medicaments.<sup>9</sup>

### ■ Un exemple

Recentment, el senyal de singlot induït per tramadol va tenir el seu origen en la notificació d'un cas de singlot persistent que va motivar ingrés. Al centre de farmacovigilància es va fer l'avaluació clínica i valoració de la causalitat del cas individual de sospita de reacció adversa greu i desconeguda, a partir del qual es va iniciar un procediment de generació de senyals. Com a primer pas es van consultar les bases de dades de notificació de sospites de RAM, identificant-se un total de 10 casos (30% greus) inclosos a la base de dades del SEFV (FEDRA) amb la mateixa associació—49 casos (33% greus) a la base de dades de farmacovigilància europea (EudraVigilance) i 186 casos (11% greus) a la base de dades del

Programa Internacional de Farmacovigilància (Vigibase)—.<sup>10</sup> Posteriorment, la revisió d'altres evidències que poguessin donar suport al senyal, va posar de relleu dos casos publicats de singlot induït per tramadol<sup>11</sup> i estudis publicats en què es feia referència a l'associació entre tramadol i altres opioides amb singlot.<sup>12-14</sup> Es va elaborar un informe, que va ser presentat al Comitè Tècnic del SEFV, on va tenir lloc la discussió científica i la validació del senyal. Un cop validat, l'AEMPS informa del senyal a les instàncies europees, el país ponent del medicament confirma que cal fer-ne l'avaluació i se'n sol·liciten més dades al titular d'autorització de comercialització del medicament (TAC) per avaluar aquesta possible associació.<sup>15</sup> Finalment, el març de 2021, el PRAC va recomanar incloure el singlot a l'apartat 4.8 de reaccions adverses de la fitxa tècnica i el prospecte dels medicaments que contenen tramadol, ja sigui en monoteràpia o en combinació, i amb freqüència desconeguda.<sup>16</sup>

## ■ Conclusions

Cal conèixer bé els medicaments per tal de fer-ne un ús segur, i es necessari estar atents per identificar qualsevol nou risc que pugui sorgir amb la seva utilització.

La notificació espontània de sospites de RAM segueix sent una font d'informació molt valuosa que permet identificar senyals en farmacovigilància, motivar una reavaluació de la relació benefici-risc dels medicaments i definir estratègies per prevenir problemes de seguretat en l'ús de medicaments. Com a mètode de detecció de senyals requereix la participació activa de professionals sanitaris que sospitin efectes indesitjats, coneguin el Programa de Targeta Groga i notifiquin.

La teva notificació contribueix a identificar problemes de seguretat en l'ús de medicaments. Participa en el Programa de Targeta Groga i **notifica!**

## ■ Referències bibliogràfiques

<sup>1</sup> Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013

<sup>2</sup> Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012. Art 19 (1)

<sup>3</sup> Farçaş A. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014–2017. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018; 11(10):1045– 51.

<sup>4</sup> Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras. A: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ (coordinadores). Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo, 2010.

<sup>5</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1)

<sup>6</sup> EMA. PRAC: Agendas, minutes and highlights

<sup>7</sup> AEMPS Notas Informativas de Seguridad

<sup>8</sup> Departament de Salut. Resolució SLT/668/2022, de 10 de març, per la qual es crea el Programa per a la gestió del sistema d'alertes farmacèutiques de Catalunya (SAFCAT)

<sup>9</sup> CatSalut. Instrucció 04/2019. Instruccions i actuacions per facilitar l'ús segur dels medicaments.

<sup>10</sup> Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Número 48. Notas sobre medicamentos. Tramadol e hipo.

<sup>11</sup> Panchal R, Bhutt V, Anovadiya A, Purohit B, Dekhaiya F, Goswami N. Tramadol-Induced Hiccups: A Report of Two Cases. Drug Saf Case Rep. 2018;5(1):3.

<sup>12</sup> Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol. 1995;12(3):265-71.

<sup>13</sup> Ruan X, Couch JP, Shah R, Wang F, Liu HN. Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. Am J Phys Med Rehabil. 2007; 86(12):1019-22.

<sup>14</sup> Bagheri H, Cismondo S, Montastruc JL. Drug-induced hiccup: a review of the France pharmacologic vigilance database. Therapie. 1999;54(1):35-9.

<sup>15</sup> EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 10-13 February 2020 PRAC Meeting.

<sup>16</sup> EMA. Tramadol CMDh Scientific conclusions grounds variation amendments

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

Nota informativa (data i enllaç) Textos complets d'aquestes comunicacions	Riscos	Recomanacions
Suspensió de la comercialització a Espanya de les solucions de midó hidroxietílic  20 de juny de 2022 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2022058</a>	<p>El proper mes de desembre es farà efectiva a Espanya la suspensió de comercialització dels medicaments Isohes, Voluven, Voulyte que tenen com a principi actiu el midó hidroxietílic.</p> <p>Com s'ha informat en diverses notes informatives, des de l'any 2018 es van imposar unes mesures de minimització de riscos per a l'ús d'aquests medicaments. El febrer del 2022 el PRAC va examinar els resultats d'un estudi que mostra que les restriccions introduïdes no han aconseguit garantir un ús adequat d'aquests medicaments i que, en conseqüència, a causa d'un balanç benefici-risc desfavorable, en recomana la retirada de la UE.</p>	Fins a la retirada d'aquests medicaments l'AEMPS recorda la importància d'usar-los segons les condicions d'ús establertes a les seves fitxes tècniques, inclòs el Programa d'accés controlat. Cal assegurar bé el compliment de les mesures de minimització de riscos prèviament acordades. El titular de comercialització en suspensió immediatament el subministra al centre sanitari que no compleixi les mesures de minimització de riscos.

## Altres informacions sobre seguretat de l'AEMPS ■

### Textos complets d'aquestes comunicacions

L'AEMPS ha publicat el quinzè informe sobre esdeveniments adversos relacionats amb les vacunes contra la COVID-19 notificats a Espanya ([Alerta de seguretat amb referència 2022050](#)).

Fins al 8 de maig de 2022 s'han registrat 70.965 notificacions d'esdeveniments adversos després de la vacunació contra la COVID-19. Els més freqüents segueixen sent els trastorns generals (febre i dolor a la zona de vacunació), neurològics (cefalea i mareig) i musculoesquelètics (miàlgia i artràlgia).

De les 38.624 notificacions registrades després de l'administració de Comirnaty®, 354 corresponen a menors de 12 anys; 181 (51%) eren infants. Fins a aquesta data s'han administrat a Espanya més de 3.1

milions de dosis en aquest grup de població, amb una taxa de notificació estimada d'11 notificacions per cada 100.000 dosis administrades. De les 354 notificacions d'esdeveniments adversos, 108 van ser considerats greus. Els esdeveniments adversos més notificats han estat pirèxia (62 casos; 18%), limfadenopatia (62; 18%), cefalea (47; 13%), dolor a la zona de la vacunació (27; 8%), vòmits (24; 7%), malestar (20; 6%), urticària (19; 5%), diarrea (17; 5%), erupció cutània (13; 4%), fatiga (12; 3%), dolor abdominal (10; 3%) i mareig (10; 3%). Tots aquests efectes adversos, excepte el dolor abdominal, ja consten a la fitxa tècnica i el prospecte de Comirnaty®. La gran majoria són reaccions transitòries i apareixen els primers dies després de la vacunació.

Pel que fa a la notificació d'esdeveniments adversos després de terceres dosis, s'han pogut identificar 2.020 casos, la majoria amb l'administració de la vacuna Spikevax® (63%). S'ha observat una major

freqüència de notificació de limfadenopaties després de l'administració de les dosis de reforç, consistent en el que s'ha observat als assaigs clínics.

S'informa que, pel que fa a les vacunes Comirnaty® i Spikevax®, el PRAC ha conclòs que les evidències disponibles són actualment insuficients per establir

l'associació causal d'aquestes vacunes amb hepatitis autoimmune.

L'AEMPS seguirà informant sobre els esdeveniments notificats i sobre altra informació rellevant en relació amb possibles nous efectes adversos d'aquestes vacunes.

©2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

**Directora:** Azucena Carranzo Tomàs

**Comitè editorial:** Carmen Asensio, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Neus Rams i 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)

<http://medicaments.gencat.cat>