

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2025

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	1
*Número de casos recibidos.....	2
*Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global.....	4
*Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.....	5
COMITÉ TÉCNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA.....	6
RED DE FARMACIAS CENTINELAS DE EUSKADI.....	6
BOLETINES DE FARMACOVIGILANCIA.....	7
ACTIVIDAD DOCENTE DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DE PAÍS VASCO.....	7
*Curso de Farmacovigilancia para profesionales sanitarios.....	7
*Curso de farmacovigilancia para personal farmacéutico de la Red de farmacias Centinela de Euskadi (2ª edición).....	8
*Estancias formativas en la Unidad de Farmacovigilancia.....	8
REUNIONES DE COORDINACIÓN DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO DE FARMACOVIGILANCIA ...	9
FORMACIÓN CONTINUADA	12

ÍNDICE

	Pág.
INFORME DE RESULTADOS.....	13
1. SEÑALES DE SEGURIDAD	13
2. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN	15
2.1 Descripción de los casos de reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos	16
Distribución por OSI	16
Distribución por procedencia	17
Origen de los casos por tipo de notificador.....	17
Notificadores nuevos.....	19
Conocimiento previo.....	20
Distribución por grupo de edad y sexo.....	21
Distribución por gravedad y criterio de gravedad.....	21
Distribución por desenlace global.....	22
Distribución de las reacciones adversas por Órganos.....	23
Reacciones más notificadas.....	24
Medicamentos más notificados	26
Clasificación de los medicamentos según el ATC.....	27
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼).....	28
Casos Alertantes.....	28
3. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS.....	31
4. CONSULTAS	32
5. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	33
ANEXOS	34
ANEXO I. Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica.....	35
ANEXO II. Boletines de Farmacovigilancia	40
Boletín de Farmacovigilancia nº 61.....	41

Boletín de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi nº1.....	54
ANEXO III. Artículos en revistas	65
Urien L, Lertxundi U, Garcia M, Aguirre C, Jauregizar N, Morera-Herreras T. Oral Adverse Effects of Antipsychotic Medications: A Case/Noncase Analysis of EudraVigilance Data. Oral Dis. 2025;31(8):2630-2640. doi:10.1111/odi.15337 Factor de impacto JCR (2024): 2,9. Quartile: Q1.	
ANEXO IV. Comunicaciones a Congresos	77
Salgueiro Vazquez E, Teijeiro-Suárez S, Suárez-Menéndez E, Suárez-Rodríguez M, Fra Yáñez J, Garcia M. Impact of the COVID-19 pandemic on impulse control disorders associated with dopamine agonist drugs. XLII Spanish Society of Pharmacology Meeting. Valencia, Septiembre 10-12, 2025	

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DE PAÍS VASCO

RESUMEN

En esta memoria se describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco durante el año 2025.

En 2025, se han recibido 3.182 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de profesionales sanitarios (n=3.142) y ciudadanos (n=40 casos). Se aprecia un aumento en el número de casos en comparación con el año 2024 (n=2.512 casos), lo que ha supuesto un incremento del 26,7%.

Al igual que ocurrió en 2024, la Comunidad Autónoma de Euskadi (CAE) con una población muy inferior en nº a la mayoría de CCAA ha sido la Comunidad Autónoma que ha cargado mayor nº de casos de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia durante el año 2025. Además, se debe subrayar que la CAE registra una tasa creciente de notificación de casos de RAM; de esta forma se ha pasado de 84,1 x100.000 habitantes en 2022 a 141,9 en 2025.

Uno de los objetivos fundamentales de la Farmacovigilancia es la detección de reacciones adversas graves. En 2025, en la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido, 701 (22,0%) casos graves. La tasa de notificación de casos graves ha sido 31,26 x100.000 habitantes, cifra superior a la media estatal que es de 15,2x100.000 habitantes.

En cuanto a nuevos profesionales sanitarios incorporados al Programa de Farmacovigilancia, se aprecia un aumento moderado (n=408) en comparación con el año 2024 (n=357), lo que ha supuesto un incremento del 14,3%. Dicho aumento se ha producido principalmente en médicos/as.

La gran mayoría de los casos de sospechas de RAM proceden de médicos de atención primaria. Sin embargo, es interesante resaltar que el nº de casos recibidos de farmacéuticos/as comunitarios ha aumentado en relación a 2024, con un incremento de 333,3% debido a la implicación de estos profesionales en el proyecto de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi.

Un aspecto importante de los sistemas de farmacovigilancia es la posibilidad de generar señales de posibles riesgos nuevos. En 2024, la Unidad de Farmacovigilancia de Euskadi identificó una señal de alucinaciones con vortioxetina. Finalmente, en 2025, el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos decidió incluir las alucinaciones en la ficha técnica de la vortioxetina como una reacción adversa poco frecuente. Durante 2025 la Unidad

presentó una posible señal entre upadacitinib y melanomas. Tras finalizar la exposición en el CTSEFV-H de la AEMPS se propuso que los datos aportados por el País Vasco sirviesen para apoyar la evaluación que se está llevando a cabo en relación a esta posible señal

A continuación, se detallan los datos globales del año 2025:

1º Número de casos recibidos.

- La Unidad de Farmacovigilancia recibió **3.182 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos**, de los cuales **4 casos fueron acontecimientos adversos a vacunas contra la Covid-19**. En años anteriores fueron: 2.512 casos (26 a vacunas contra la Covid-19), 1.863 casos (49 a vacunas contra la Covid-19) en 2023, 1.859 casos (512 a vacunas contra la Covid-19) en 2022 y 9.583 casos (8.782 a vacunas contra la Covid-19) en 2021.
- La Industria Farmacéutica cargó en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) 710 casos originados en la CAE (595 en 2024, 534 en 2023, 636 en 2022 y 550 en 2021).
- Se recibieron 7 casos del servicio *Medical Literature Monitoring* (MLM) de la EMA, a través del cual la EMA hace un seguimiento de la literatura médica para identificar casos de sospechas de RAM (autorizados en la Unión Europea), que han sido publicados y presumiblemente no notificados a los sistemas nacionales de farmacovigilancia de los estados miembros, con el objetivo de introducir dichos casos en Vigibase. Es decir, el servicio MLM de la EMA identificó (en 2025) 7 casos de sospechas RAM originados en la CAE publicados en revistas científicas.

En conjunto, en **2025**, han entrado en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) **3.871 casos** (28 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria) de sospechas de RAM procedentes de la CAE (véase figura 2).

En el esquema adjunto en la Figura 1 puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información de seguridad de medicamentos y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo de los diferentes niveles de responsabilidad.

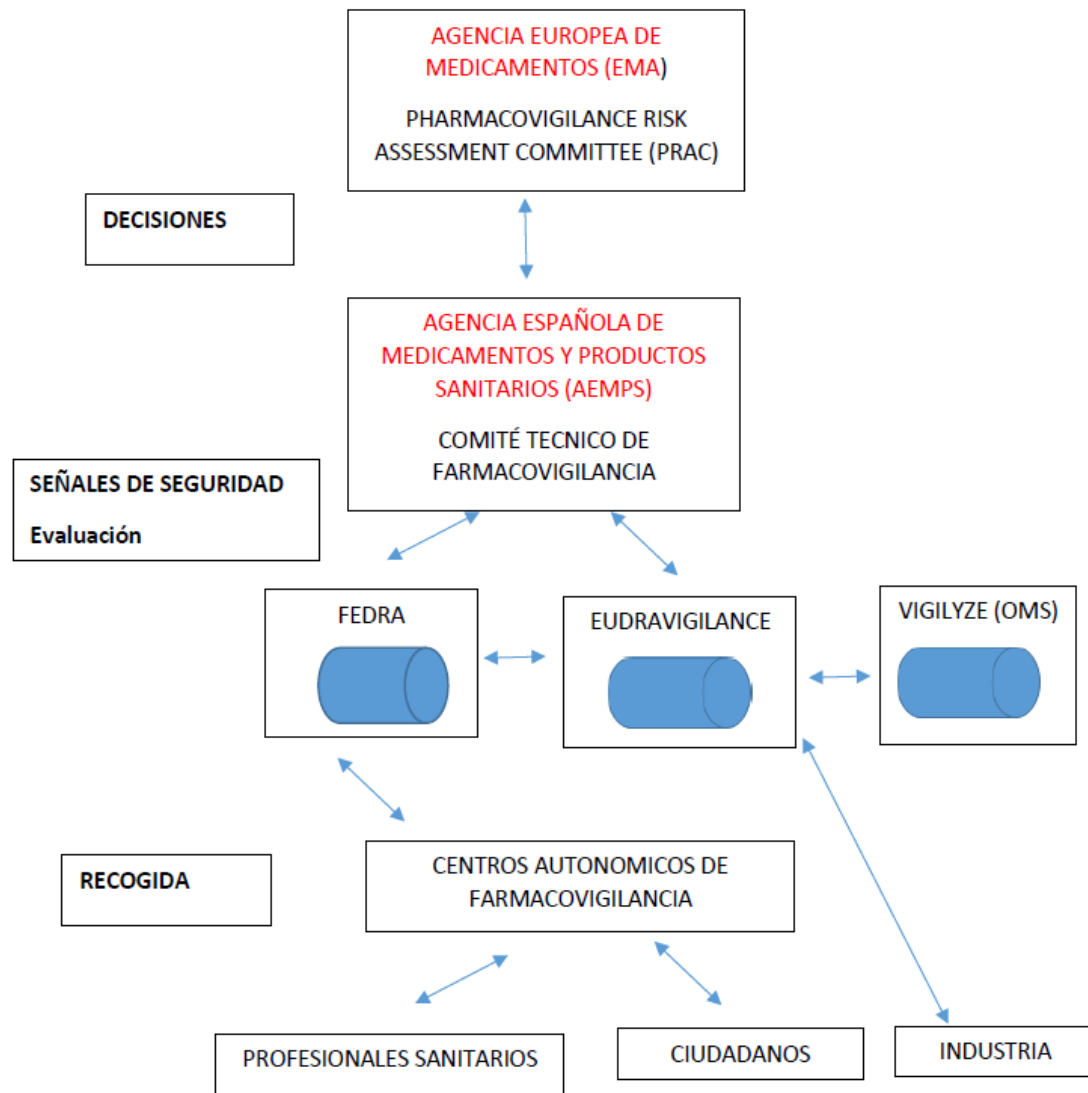
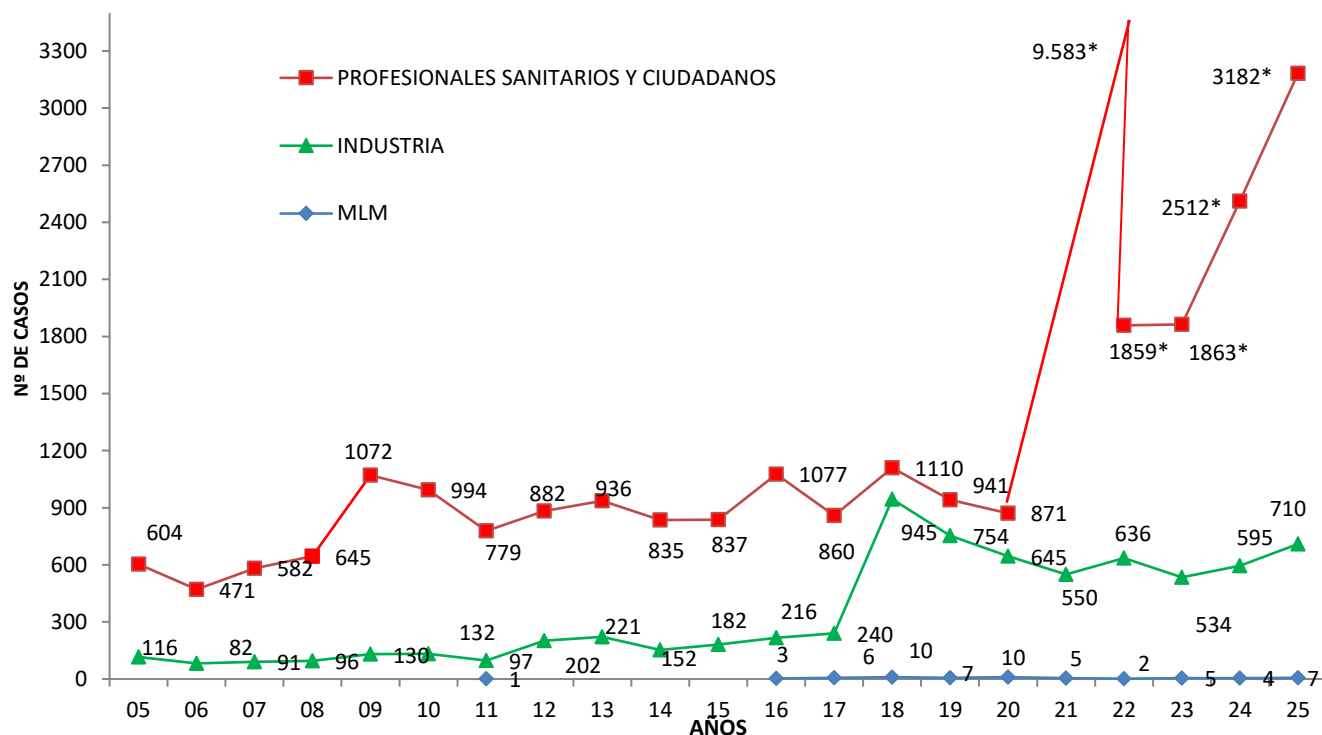


Figura 1. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad

Evolución anual del número de casos totales.



*Nº de casos de vacunas Covid-19: 8.782 casos en 2021, 512 en 2022, 49 en 2023, 26 en 2024 y 4 en 2025.

Figura 2. Evolución anual del número total de casos: profesionales sanitarios y ciudadanos, Industria Farmacéutica y MLM

Notificadores nuevos. En el año 2025 ha habido 408 nuevos notificadores, 40,8% sobre el total de notificadores (n=1000). De los 408 nuevos notificadores, 278 eran médicos, 50 farmacéuticos y 80 graduados en enfermería (pág. 20), cifras superiores a las de 2024.

Comunicación procedente de Osatek. La Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste de resonancia magnética que suceden en sus diversos centros y las comunica a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2025, se han recibido 31 casos (27 en 2024, 23 en 2023 y 15 en 2022).

Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global. El registro de RAM en Alertas de Osabide Global, creado en diciembre de 2016, es actualmente el medio preferente de notificación de casos de sospecha de RAM a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2025 se han recibido por esta vía 2.779 casos de sospechas de RAM, de los cuales 259 se han considerados no válidos por las siguientes causas: se notifica un suceso que no es una RAM, no existe una secuencia temporal coherente entre la administración del fármaco y la aparición de la

RAM, se desconoce las fechas de administración del fármaco o de la RAM y/o por ser un caso duplicado.

Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. En agosto de 2008 se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación on-line, que puede ser enviado a la Unidad de Farmacovigilancia, a través del correo electrónico (farmacovigilancia@osakidetza.eus). Todo profesional de Osakidetza que quiera notificar una RAM, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, a lo largo de 2025 se han recibido 45 casos en dicho formato. Fueron 63 en 2024, 53 en 2023 y 42 en 2022.

El descenso observado en la utilización de esta vía, que precisa cumplimentar un formulario, seguramente se corresponda con el aumento de notificación por otras vías (Alertas de Osabide Global), que se recomiendan preferentemente a los profesionales desde la Unidad de Farmacovigilancia.

Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.

Existe la posibilidad de realizar la notificación de sospechas de RAM y consultas a la Unidad de Farmacovigilancia a través de Consultas no Presenciales de Osabide Global desde la OSI Barrualde-Galdakao, OSI Uribe, OSI Debagoiena, OSI Araba y centros socio-sanitarios. En 2024, se han recibido 19 comunicaciones por esta vía.

Notifica RAM

En cumplimiento de la directiva europea en Farmacovigilancia 2010/84/UE, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la red de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, desarrolló la web <https://www.notificaRAM.es> (15 de enero de 2013) para la notificación directa y de forma electrónica de las sospechas de RAM.

Mediante este procedimiento de notificación, la Unidad de Farmacovigilancia recibió en 2025, 502 casos. Estos casos procedían de ciudadanos (39 casos), de farmacéuticos/as de farmacia comunitaria (430 casos) y de otros profesionales sanitarios de la CAE (33 casos).

Errores de medicación.

Durante 2025 en la Unidad de Farmacovigilancia no se ha recibido ningún caso de sospecha de RAM relacionado con errores de medicación.

Consultas telefónicas.

Los profesionales sanitarios realizan consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta, contestando por teléfono en el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 34. En el año 2025 hubo 72 consultas, fueron 67 en 2024, 55 en 2023 y 43 en 2022.

COMITÉ TÉCNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la CAE, regulado mediante el Decreto 239/2002, entre otras disposiciones, estableció la creación de un Comité Técnico de Farmacovigilancia para el asesoramiento y apoyo a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, responsable del Programa de Farmacovigilancia. El Comité renovó sus miembros, por nombramiento de 4/01/2010 del Consejero de Salud, siendo los actuales:

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director de Farmacia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria

El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2025.

RED DE FARMACIAS CENTINELA DE EUSKADI

Durante el año 2025 se ha continuado trabajando en la Red de Farmacias Centinela con la incorporación de 33 farmacias comunitarias nuevas con el objetivo de seguir impulsando la vigilancia de la seguridad de los medicamentos e implantación de estrategias futuras de prevención. Estas farmacias realizaron el curso de formación sobre Farmacovigilancia impartido por los técnicos de la Unidad. Dicho curso fue acreditado nuevamente, al igual que en la edición anterior, con 1,3 créditos por el Consejo Vasco de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias.

La Red se ha ampliado a 77 farmacias repartidas por todo el territorio (33 en la provincia de Bizkaia, 24 en Gipuzkoa y 20 en Araba).

Se han recibido 387 casos de sospechas de RAM de la Red en 2025. Por procedencia, 227 casos eran de Gipuzkoa, 106 de Bizkaia y 54 de Araba. Además, 106 casos (27,3%) se consideraron graves.

Además, se han llevado a cabo 5 reuniones de la Comisión de Seguimiento de la Red durante el año 2025 (5 de febrero, 18 de marzo, 27 de mayo, 30 de septiembre y 25 de noviembre), con el objetivo de analizar los resultados e impulsar la comunicación de los mismos. De esta forma, se elaboró un boletín de la Red de Farmacias Centinela describiendo los resultados más relevantes obtenidos durante el primer año de funcionamiento de la misma (Anexo II).

BOLETINES DE FARMACOVIGILANCIA

Durante el año 2025, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios 2 boletines, junio (boletín nº 61) y noviembre (boletín dirigido a la Red de Farmacias Centinela de Euskadi) (Anexo II).

ACTIVIDAD DOCENTE DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DE PAÍS VASCO

***Curso de farmacovigilancia para profesionales sanitarios**

Durante el año 2025 se ha continuado trabajando en el contenido formativo del curso *online* de Farmacovigilancia dirigido a profesionales sanitarios, cuya última edición se ofertó en 2023.

Tras revisar y actualizar la propuesta de contenido teórico, desde la Unidad de Farmacovigilancia se ha contactado con diferentes ponentes para esta nueva edición de esta actividad formativa.

Durante el año 2024 se inició la elaboración del nuevo material formativo que ha sido revisado a lo largo de 2025. De manera conjunta con el Servicio Corporativo de Formación de Osakidetza se está trabajando en la adaptación al formato corporativo del nuevo material, para que sea ofertado a través de la plataforma de formación Jakinsarea que permitirá la realización del curso a personal sanitario de las diferentes Organizaciones de Servicios Integrados de Osakidetza.

Como novedad, la próxima edición ampliará el enfoque clínico al incluir ejemplos de casos de sospechas de reacciones adversas de origen medicamentoso que pueden ser identificadas en la práctica clínica y que han sido elaborados por personal de diferentes especialidades médicas.

Además, diferentes módulos contarán con una presentación del contenido en formato vídeo, para facilitar la comprensión de los conceptos.

***Curso de farmacovigilancia para personal farmacéutico de la Red de farmacias Centinela de Euskadi (2ª edición)**

Con el objetivo de incorporar nuevos profesionales farmacéuticos a la Red de Farmacias Centinela de Euskadi, en 2025 se planteó la realización de una nueva edición del curso de formación dirigido específicamente a personal de oficinas de farmacia.

Para la impartición del curso, se planteó una combinación de metodología expositiva y aprendizaje basado en casos mediante seminarios realizados de manera telemática a través de la plataforma Go To Webinar™, mismo método que el empleado en la edición previa de 2024.

La evaluación final del alumnado consistió en la realización de un cuestionario final y la resolución de diferentes casos clínicos prácticos. Una vez concluida la formación hubo un total de 77 farmacéuticos/as que superaron esta formación, que fue acreditada con 1,3 créditos por el Consejo Vasco de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias.

***Estancias formativas en la Unidad de Farmacovigilancia**

Desde la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en 1989, ésta ha recibido profesionales en formación de diversa condición y origen, tanto en estancias inferiores a una semana (estudiantes de Medicina pregrado, estudiantes de Farmacia extranjeros, estudiantes de máster de la Universidad de País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 2º año de residencia. Esta estancia en la Unidad de Farmacovigilancia es una rotación reglada, aprobada por la Comisión de Docencia del Hospital Galdakao-Usansolo y calificada en la correspondiente Hoja de evaluación de rotación.

Como objetivo general, la estancia en la Unidad de Farmacovigilancia ha de proporcionar al alumno el conocimiento del método de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia, así como su

estructura y funcionamiento, lo que le permitirá ser un agente activo en farmacovigilancia en su lugar de trabajo habitual, presente o futuro.

Durante el año 2025, la Unidad de Farmacovigilancia recibió a un total de 5 personas para la realización de una estancia formativa:

- ✓ Tres estudiantes de Farmacia de la EHU (marzo y junio de 2025).
- ✓ Un estudiante del Máster de Salud Pública de la EHU realizó sus prácticas extracurriculares durante el mes de mayo en la Unidad.
- ✓ Una farmacéutica residente (FIR1), del Servicio de Farmacia del HU Galdakao-Usansolo.

REUNIONES DE COORDINACIÓN DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 6), de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 1275/2011, que aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV-H), del que forman parte la AEMPS y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el SEFV-H, y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Durante el año 2025 el CTSEFV-H ha celebrado 9 reuniones (23 enero, 20 febrero, 27 marzo, 24 abril, 21 mayo, 17 julio, 25 septiembre, 20 noviembre y 17 diciembre), 5 de ellas mediante teleconferencia y 4 presenciales. Algunos de los temas tratados en estas reuniones fueron:

23 de enero de 2025

- Señales:
 - Ibrutinib y tos
- Temas para información:
 - Difusión de la información sobre señales
 - XI Seminario de Farmacovigilancia Évora
 - Análisis de las señales generadas en el SEFV-H

20 de febrero de 2025

- Señales:
 - Upadacitinib y melanoma
- Temas para información:
 - Presentación de la memoria de actividades del CTSEFV-H 2024
 - Análisis farmacogenómicos en FEDRA
 - Actualización FEDRA 3. Manual de usuario
 - Actualización declaración de conflicto de intereses y de confidencialidad
 - XI Seminario de Farmacovigilancia Évora

27 de marzo de 2025

- Temas para información:
 - Conclusiones del XI Seminario de Farmacovigilancia.
 - Aprobación de la memoria de actividades del CTSEFV-H 2024.

24 de abril de 2025

- Señales:
 - Tirzepatida y depresión
 - Secukinumab e hidradenitis paradójica
- Temas para información:
 - MedSafetyWeek 2025
 - Guía de señales del SEFV-H, versión 3. Anexo IV. Difusión de la información sobre señales. Aprobación.
 - GSEFV-H 012. Procedimiento de gestión de señales en el CTSEFV-H, v2. Presentación.

21 de mayo de 2025

- Señales:
 - Pemetrexed y lupus eritematoso
 - Acexamato de zinc y bicitopenia por déficit de cobre
 - Bosutinib y vasculitis leucocitoclástica
- Temas para información:
 - GSEFV-H 012. Procedimiento de gestión de señales en el CTSEFV-H, v2. Aprobación.

- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de Trabajo Formación, Estudios y Estrategias. Actualización Plan de formación 2025, v2.

17 de julio de 2025

- Señales:
 - Disminución de la razón internacional normalizada por interacción entre tirzepatida y acenocumarol
 - Mepolizumab y alopecia
 - Daridorexant y comportamientos suicidas
- Temas para información:
 - Actualización FEDRA 3
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de trabajo Armonización de criterios de codificación V. Guía de codificación, versión 9.

25 de septiembre de 2025

- Señales:
 - Benralizumab y herpes zóster
 - Upadacitinib y amenorrea
- Temas para información
 - XII Seminario de Farmacovigilancia
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de Trabajo Formación, Estudios y Estrategias: GSEFV-H-008 (versión 2). Utilización de datos de FEDRA por los Centros Autonómicos del SEFV-H. Presentación.
 - Grupo de trabajo Armonización de criterios de codificación V. Guía de codificación, versión 9. Aprobación.

20 de noviembre de 2025

- Señales:
 - Omalizumab y hemofilia adquirida
 - Secukinumab y neoplasias cutáneas malignas

- Temas para información:
 - Actualización FEDRA 3
 - XII Seminario Farmacovigilancia
 - Propuesta de calendario de reuniones del CTSEFV-H 2026
 - Informe de auditorías a los CAFV
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de Trabajo Formación, Estudios y Estrategias: GSEFV-H-008 (versión 2). Utilización de datos de FEDRA por los Centros Autonómicos del SEFV-H. Aprobación.
 - Presentación del Plan de Formación 2026.

17 de diciembre de 2025

- Señales:
 - Dapagliflozina y Empagliflozina, y liquen escleroso

FORMACIÓN CONTINUADA

El Grupo de Trabajo de Formación Estudios y Estrategias elabora anualmente un Plan de Formación del SEFV-H, que es aprobado por el Comité Técnico. Durante el año 2025 se han llevado a cabo un total de 3 Módulos, cuyo contenido se detalla a continuación:

Módulo I: Nefropatías por medicamentos. Dr. José Luis Górriz. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Módulo II. Farmacogenómica. Aplicaciones en Farmacovigilancia.

Sesión 1 – Introducción. María Gordillo Marañón. Unidad de Identificación de Riesgos - AEMPS).

Sesión 2 – Implementación de la Farmacogenética en el Sistema Nacional de Salud de España: una visión desde la Farmacovigilancia. Dr. Adrián Llerena. Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz.

Sesión 3 – Biobancos y farmacovigilancia. Dr. Ángel Carracedo. Universidad de Santiago de Compostela y Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica – Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Santiago de Compostela.

Módulo III. Guía de codificación del SEFV-H (versión 9). Sonia Sáenz de Urturi (Centro de Farmacovigilancia de La Rioja) y Lara Quiroga (Unidad de Identificación de Riesgos - AEMPS).

Las técnicas de la Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco completaron los tres módulos de Formación mencionados.

Además, en 2025 el personal también se acreditó con el Diploma de expertas universitarias en evaluación de medicamentos y tecnologías sanitarias en el Sistema Nacional de Salud.

INFORME DE RESULTADOS

1. SEÑALES DE SEGURIDAD

A continuación, se enumeran las señales de seguridad presentadas por la Unidad de Farmacovigilancia en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (CTSEFV-H) de la AEMPS:

➤ **Upadacitinib y melanoma** (presentada en el CTSEFV-H de febrero de 2025)

En la Unidad de Farmacovigilancia se recibieron dos casos de sospecha de melanoma cutáneo asociados a upadacitinib.

Caso nº1: Mujer de 54 años con los siguientes antecedentes personales: enfermedad pulmonar intersticial difusa con patrón nodular con cavitación central y artritis reumatoide (AR) seropositiva para la cual recibió previamente diferentes tratamientos (metotrexato, leflunomida, adalimumab, baricitinib). En julio de 2024 se pauta tratamiento con Rinvoq® (upadacitinib) 15 mg cada 24 horas. En septiembre de ese año se le realiza la extirpación de una lesión cutánea y en el informe de la biopsia se describe “lesión tipo melanoma in situ” por lo que, tras ser informada del resultado, es intervenida quirúrgicamente. Sin incidencias tras la cirugía, con revisiones planificadas cada 6 meses.

Caso nº2: Mujer de 41 años con diagnóstico de AR en tratamiento inicial con metotrexato+hidroxicloroquina. En 2022 se inicia adalimumab, pero debido a ineficacia, se suspende y se cambia por Rinvoq® (upadacitinib) manteniendo metotrexato en pauta descendente. En consulta

de Dermatología en marzo de 2023, descripción de varios nevus y, en seguimiento posterior, se realiza exéresis de uno de ellos. En los resultados de la biopsia tomada, se describe lesión compatible con melanoma invasor de tipo nodular. Ante dicho diagnóstico se decide suspender upadacitinib y se programa intervención quirúrgica para ampliación de márgenes. En seguimiento, sin evidencia de neoplasia residual y con controles periódicos programados.

Comentario: Ni en ficha técnica de upadacitinib, ni en UpToDate®, ni en Micromedex® se encuentra descrita la aparición de cáncer cutáneo de tipo melanoma.

Sin embargo, tras realizar una búsqueda en FEDRA [desde el 16/12/2019 _fecha de autorización de upadacitinib_ hasta el 15/01/2025], se encontraban registrados 602 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas para upadacitinib. De ellos, 4 (0,66%) correspondían a “melanomas de la piel (excluidos oculares)” [búsqueda por término HLT]. Al realizar la búsqueda en EudraVigilance, para ese mismo periodo de tiempo, había recogidos un total de 8.897 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas para upadacitinib, de los cuales, 38 casos correspondían a melanomas cutáneos (excluidos oculares) [término HLT “Skin melanomas (excl. ocular)”. Además, en EudraVigilance, upadacitinib era el único fármaco sospechoso en un alto porcentaje de los casos registrados (81,58% de los casos).

Al realizar un análisis de desproporcionalidad mediante el *reporting odds ratio* (ROR) se identificó una desproporción de notificación tanto en FEDRA como en EudraVigilance:

Por un lado, en FEDRA, para melanomas de la piel (excl. oculares), ROR (IC al 95%) = 61,97 (21,95–174,99).

Por otro lado, para el mismo término HLT, en EudraVigilance: ROR = 9,47 (6,87 –13,06).

El 20 de febrero de 2025 se presentó esta posible señal de seguridad en la reunión mensual del CTSEFV-H de la AEMPS. Al finalizar la exposición, en dicha reunión se propuso que los datos aportados por el País Vasco sirvan para apoyar la evaluación que ya se está llevando a cabo en relación a esta posible señal.

2. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN

Durante el año 2025 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAE, un total de 3.182 casos de sospechas de RAM notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos, de los cuales 4 casos son acontecimientos adversos a vacunas Covid-19.

Por su parte, la industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 710 casos originados en la CAE. Desde EudraVigilance los casos de la Industria farmacéutica fueron reenviados a la base de datos FEDRA del SEFV-H, así como 7 casos del Servicio MLM de EudraVigilance.

En total, durante el año 2025 han entrado en la base de datos FEDRA 3.871 casos (28 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria) de sospecha de RAM, producidos en la CAE (Tabla 1).

Tabla 1. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la CAE en 2025.

Procedencia y Tipo	Recibidas	No válidas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	3.448	266	3.182
Casos a vacunas Covid-19	4	-	
MLM Servicio	7	-	7
Industria Farmacéutica	710	-	710
Total cargadas en FEDRA	-	-	3.871*

*28 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria

Descripción de los casos de reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos

Durante el año 2025, se han recibido **3.182 casos** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos **notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos**. La tasa de notificación ha sido de 141,91x100.000 habitantes. La CAE ha sido la **2ª comunidad** en tasa de notificación por 100.000 habitantes en relación con el resto de CCAA.

De los 3.182 casos, 1.698 (53,4%) procedían de Bizkaia, 1.019 (32,0 %) casos de Gipuzkoa y 465 (14,6 %) de Araba.

A continuación, se describen los casos por Organizaciones Asistenciales de Osakidetza (OSI) y por procedencia (tabla 2 y 3).

Nº DE CASOS RECIBIDOS POR ORGANIZACIONES ASISTENCIALES DE OSAKIDETZA (OSI)

Tabla 2. Nº de casos recibidos por OSI

	Totales	Graves	Desconocidos
OSI ARABA	373	70	40
OSI ARABAKO ERRIOKA	11	0	1
OSI URIBE	185	34	23
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	226	50	28
OSI BARAKALDO SESTAO	73	11	8
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	487	135	40
OSI BILBAO BASURTO	501	79	47
OSI DONOSTIALDEA	312	72	30
OSI GOIERRI ALTO UROLA	186	25	17
OSI ALTO DEBA	117	37	24
OSI BAJO DEBA	53	11	6
OSI TOLOSALDEA	32	1	1
OSI BIDASOA	41	14	1
HOSPITAL SANTA MARINA	0	0	0
HOSPITAL GORLIZ	8	4	1
RED DE SALUD MENTAL			
ARABA	7	2	0
BIZKAIA	20	10	3
GIPUZKOA	9	1	1

Tabla 3. Distribución de casos por procedencia

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		1858	58,2
HOSPITALES		780	24,5
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo	173		
Hospital Universitario Araba	108		
Hospital Universitario Donostia	106		
Hospital Universitario Basurto	96		
Hospital Universitario Cruces	81		
Hospital Universitario Alto Deba	51		
Hospital Urduliz	40		
Hospital Zumarraga	29		
Hospital Gernika-Lumo	24		
Hospital Mendaro	21		
Hospital San Eloy	13		
Hospital Psiquiátrico Zamudio	11		
Hospital Bidasoa	10		
Hospital Gorliz	8		
Hospital Psiquiátrico de Araba	1		
Hospital Eibar	1		
Otros hospitales	7		
OFICINAS DE FARMACIA		441	13,8
Red de Farmacias Centinela	387		
CIUDADANOS		40	1,3
CENTROS DE SALUD MENTAL		23	0,7
OSATEK		31	1,0
EMERGENCIAS		3	0,1
CENTROS SOCIOSANITARIOS		2	0,1
Otras procedencias		10	0,3
TOTAL		3.188*	

*6 casos notificados a la vez por distintos centros.

ORIGEN DE LOS CASOS POR TIPO DE NOTIFICADOR

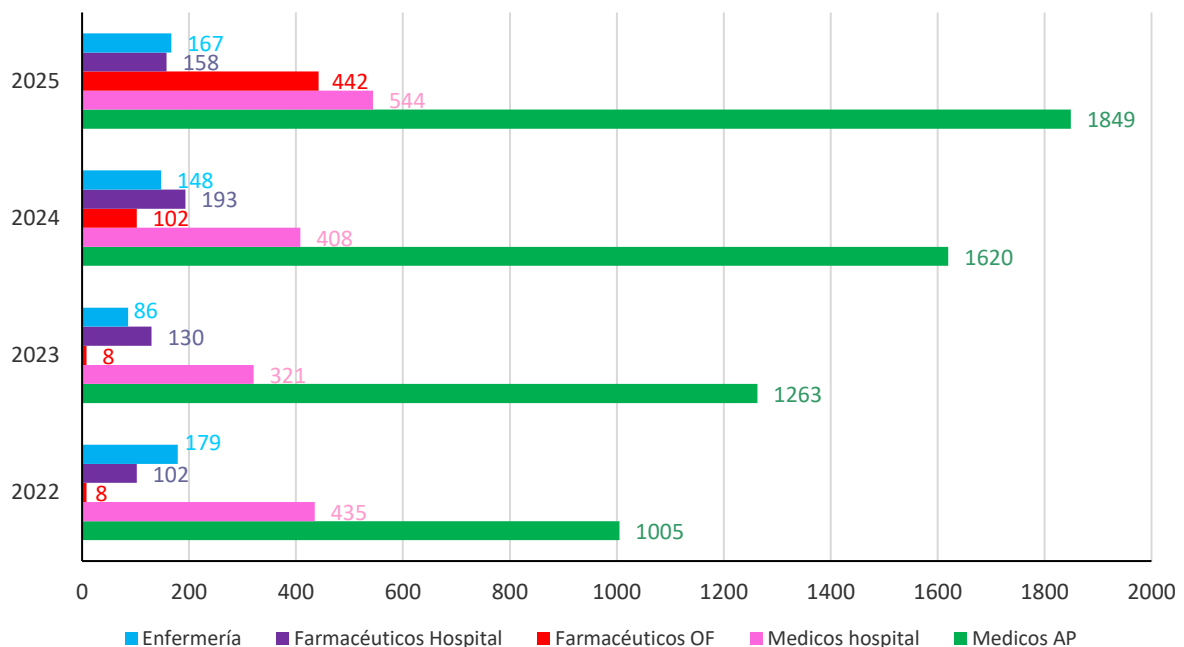
Durante 2025 la mayoría de los casos fueron notificados por médicos/as de Atención Primaria (n=1.849; 57,8%), seguido de médicos/as de asistencia hospitalaria (n=544; 17,0%) y farmacéuticos/as de farmacia comunitaria (n=442; 13,8%). Se recogen en la tabla 4 y figura 3.

Tabla 4. Origen de los casos recibidos según el tipo de notificador desde 2022

	Número de notificaciones, n (%)			
Profesión	2022	2023	2024	2025
Médicos de Atención Primaria	1.005 (53,9)	1263 (67,7)	1620 (64,4)	1849 (57,8)
Médicos de asistencia hospitalaria	435 (23,3)*	321 (17,2)*	408 (16,2)*	544 (17,0)*
Farmacéuticos de farmacia comunitaria	8 (0,4)	8 (0,4)	102 (4,1)	442 (13,8)
Farmacéuticos hospitalarios	102 (5,5)	130 (7,0)	193 (7,7)	158 (4,9)
Enfermería	179 (9,6)	86 (4,6)	148 (5,9)	167 (5,2)
Ciudadanos	128 (6,9)	53 (2,8)	46 (1,8)	40 (1,2)
Profesional sanitario no especificado	-	4 (0,2)	-	1 (0,03)
Otros	9 (0,5)	-	-	-
Total	1866 (100)**	1865 (100)**	2517 (100)**	3.201 (100)**

*se incluyen las procedentes de Osatek (15 en 2022, 23 en 2023, 27 en 2024 y 31 en 2025)

**7 casos en 2022, 2 casos 2023, 5 casos en 2024 y 19 casos en 2025 notificados a la vez por varios profesionales


Figura 3: Nº de casos recibidos por tipo de profesional sanitario

NOTIFICADORES NUEVOS

En la tabla 5 se describe el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los 5 últimos años.

Tabla 5. Nº total de notificadores y nº de los nuevos

	2021		2022		2023		2024		2025	
	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	877	460	577	199	642	265	737	242	777	278
Farmacéuticos	93	28	51	15	45	11	105	42	131	50
Enfermería	322	292	77	37	55	48	88	73	92	80
Total	1.292	780	705	251	742	324	930	357	1.000	408

En la tabla 6 se presenta el número de casos por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 casos por año.

Tabla 6. Nº de casos por cada notificador

Notificaciones	2021	2022	2023	2024	2025
1-2	1.016	672	613	723	771
3-5	201	98	123	171	181
≥ 6	321	56	59	92	132

CORRESPONDENCIA

Los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo, la cual, atendió al modo de notificación. En el caso de las Consultas no-presenciales la contestación se hizo (y quedó grabada) en la historia clínica de Osabide Global del paciente en forma de Evolutivo. En los casos recibidos a través de Alertas en Osabide Global el acuse de recibo se envió por e-mail.

Por otra parte, en todos los casos (salvo imposibilidad manifiesta), los técnicos de la Unidad verificaron la información recibida, confirmaron la recogida de las medicaciones en la farmacia comunitaria, incorporando información de los antecedentes del paciente y realizaron, cuando el caso era grave, una síntesis-narración del caso, que se cargó en FEDRA.

Esta actividad, singular en el SEFV-H, y cuya carga de trabajo es difícilmente valorable en los indicadores existentes, aporta un valor añadido a la calidad de las notificaciones que la CAE incorpora a EudraVigilance, ya que no se limita a codificar e introducir en la base de datos FEDRA exclusivamente la información recibida inicialmente.

CONOCIMIENTO PREVIO

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de RAM es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-reacción adversa. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aun cuando esta presunción deba ser corroborada posteriormente.

En 2025, los 3.182 casos evaluados incluían 3.312 asociaciones medicamento-reacción adversa (un caso puede tener más de una pareja medicamento-reacción adversa). De esta forma, de las 3.312 asociaciones, en 2.895 (87,4%) la reacción era conocida, en 256 (7,7%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 161 (4,9%) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos.

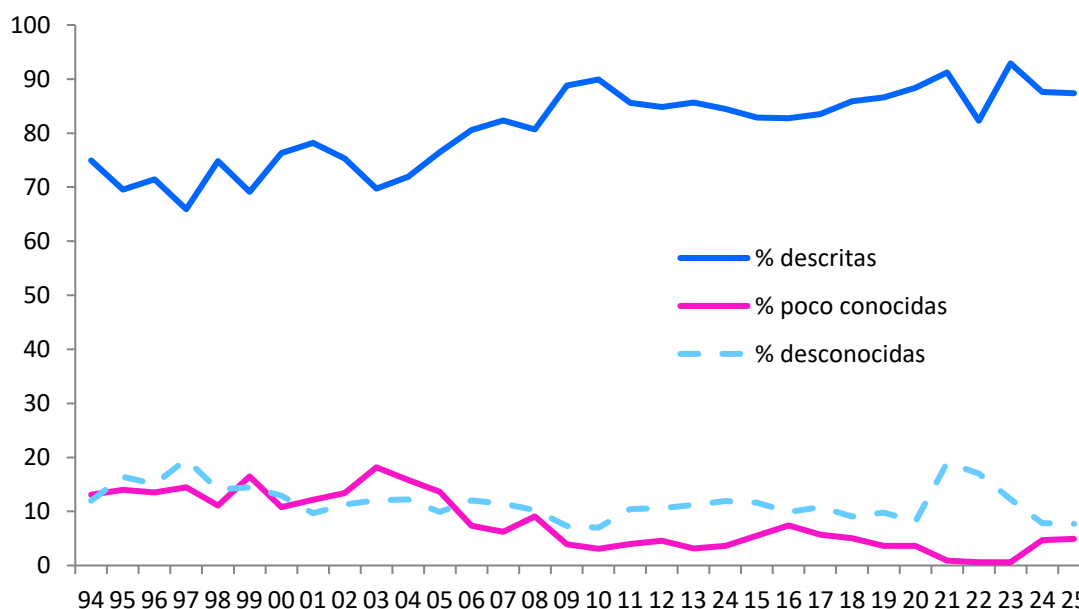


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos (un caso puede tener más de una pareja medicamento-RAM).

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

De los 3.182 casos, 2.044 (64,2%) eran mujeres. El grupo de edad más representativo fue el de adultos (n=1.561; 49,1%). En la Figura 5 se describen los casos distribuidos por grupo de edad y sexo.

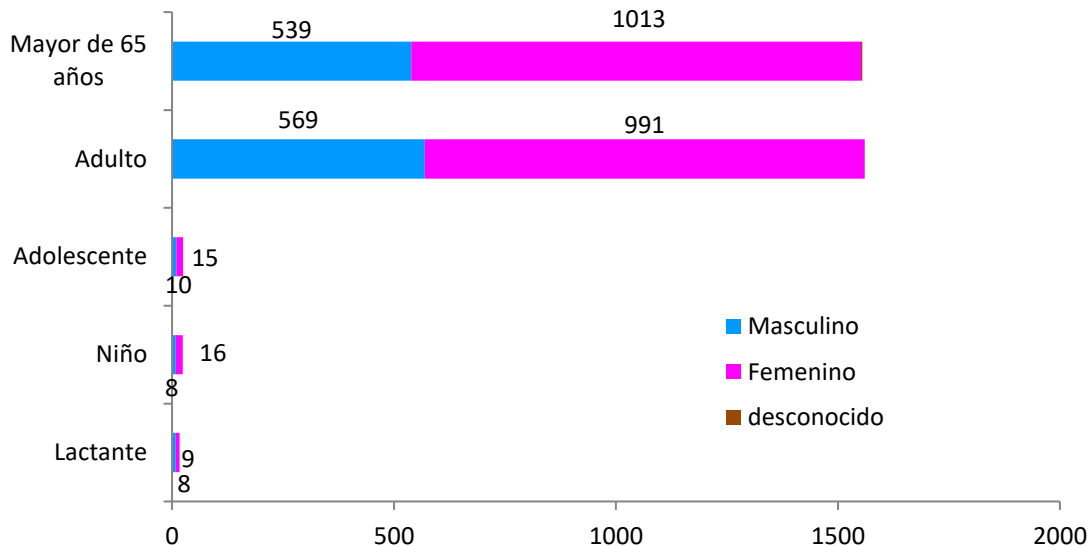


Figura 5. Distribución de los casos del año 2024 por grupo de edad y sexo

DISTRIBUCIÓN POR GRAVEDAD Y CRITERIO DE GRAVEDAD

De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en graves* y no-graves. De los 3.182 casos, 701 (22,0%) han sido **casos graves**. La tasa de notificación de casos graves ha sido 31,26 x100.000 habitantes. La CAE ha sido la 1^{era} Comunidad en tasa de notificación de casos graves por 100.000 habitantes en relación con el resto de CCAA.

*Es una reacción adversa grave, cualquier reacción que:

- ocasiona la muerte
- pueda poner en peligro la vida
- exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- ocasiona una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista médico

Según los niveles de gravedad anteriores, las notificaciones recibidas fueron:

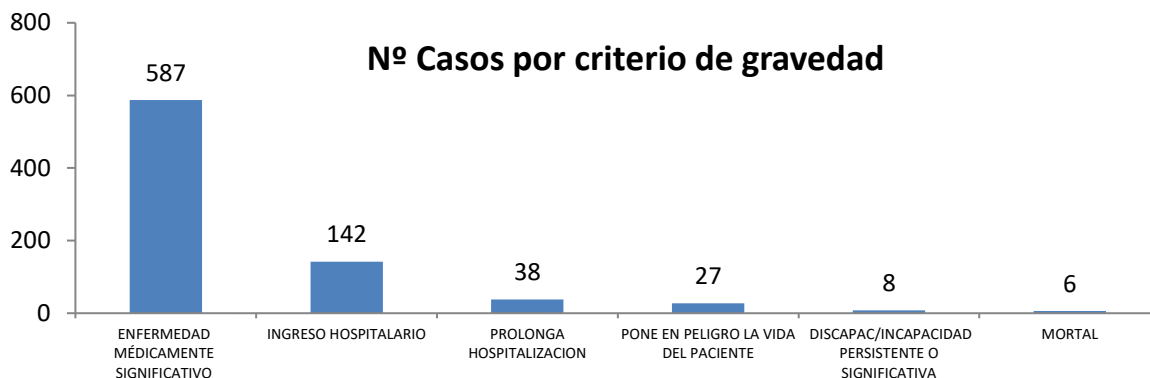


Figura 6. Distribución de los casos del año 2025 por criterio de gravedad. (Un caso puede tener más de un criterio de gravedad)

DISTRIBUCIÓN POR DESENLACE GLOBAL

La mayoría de los casos se recuperaron (n=2.431; 76,4%). La descripción pormenorizada del desenlace en los 2.512 casos fue la siguiente:

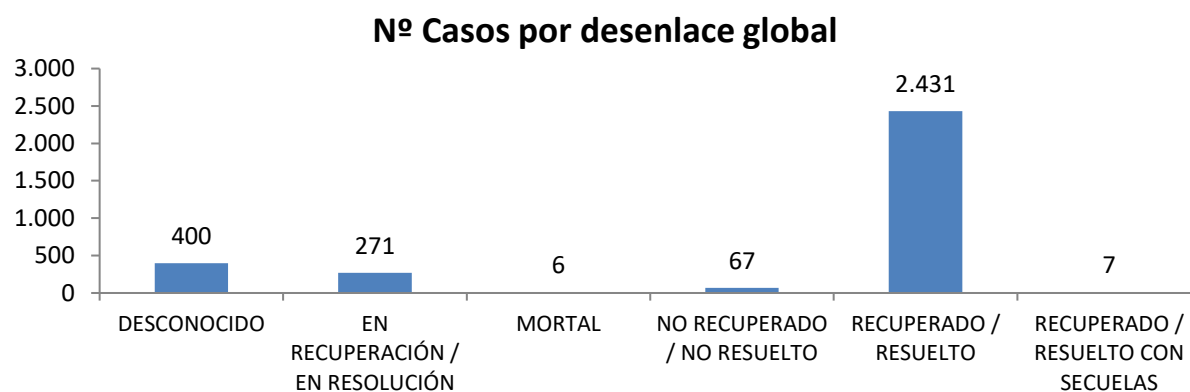


Figura 7. Distribución de los casos del año 2025 por desenlace global

DISTRIBUCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR ÓRGANOS

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado (Diccionario Médico para Usos Regulatorios, MedDRA), se recoge en la gráfica siguiente (figura 8):

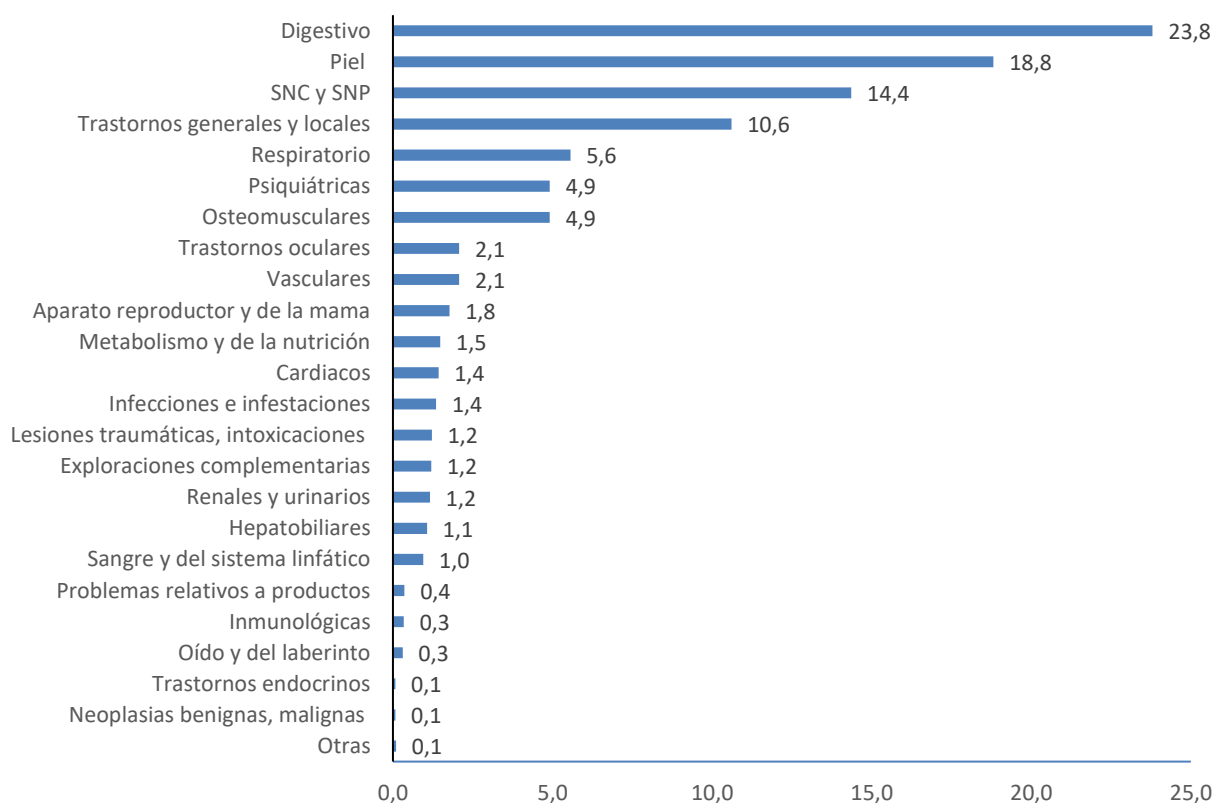


Figura 8. Distribución de las reacciones adversas del año 2025 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: digestivo, piel, sistema nervioso y trastornos generales

Los 3.182 casos describían 5.252 reacciones adversas. Nótese que un caso puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

REACCIONES MÁS NOTIFICADAS

Tabla 7. Reacciones más numerosas en cada aparato o sistema

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Digestivo	Síntomas de náuseas y vómitos	442
	Diarrea (excl. infecciosa)	313
	Dolores gastrointestinales y abdominales (excl oral y de garganta)	139
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	59
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	55
	Síntomas y signos dispépticos	42
	Sequedad oral y alteración de la saliva	37
Piel	Prurito NCOC	198
	Urticarias	176
	Erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC	160
	Eritemas	138
	Dermatitis y eczema	54
	Angioedemas	32
SNC Y SNP	Mareo	319
	Cefaleas NCOC	154
	Somnolencia	60
	Temblor (excl. congénito)	45
	Parestesias y disestesias	38
	Disgeusia	18
Trastornos generales	Edema NCOC	135
	Trastornos asténicos	124
	Reacciones en la zona de administración	90
	Síntomas y signos generales NCOC	44
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	42
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas (fármaco ineficaz, intolerancia al fármaco)	38
Respiratorio	Tos y síntomas asociados	140
	Anormalidades de la respiración (disnea, taquipnea)	40
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	73
	Trastornos nasales	7
	Hipo	6

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	73
	Insomnio	40
	Confusión y desorientación	29
	Alucinaciones (excl. relacionadas con el sueño)	21
	Pesadilla	13
Musculo- esquelético	Dolores musculares	92
	Trastornos tendinosos	39
	Dolor y molestias musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	35
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	32
	Espasmos musculares	15
Oculares	Infecciones, irritaciones e inflamaciones del párpado, pestañas y	24
	Infecciones, inflamaciones y manifestaciones asociadas en el ojo	18
	Trastornos visuales NCOC (visión borrosa, diplopía)	17
	Trastornos oculares NCOC (dolor ocular, Hinchazón ocular)	11
Vasculares	Trastornos vasculares hipotensivos	34
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	34
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	13
	Hipertensión acelerada y maligna (crisis hipertensiva)	7
Aparato reproductor y de la mama	Infecciones e inflamaciones peneanas y escrotales	17
	Disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación	17
	Signos y síntomas vulvovaginales	15
	Signos y síntomas del tracto reproductor NCOC	13
Metabolismo-nutrición	Apetito disminuido	24
	Hiponatremia	7
	Hipercalemia, hipocalemia	7
	Hiperglucemia	6
Cardiacas	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	31
	Síntomas y signos cardiacos NCOC (palpitaciones)	27
	Arritmias supraventriculares	4
Infecciones e infestaciones	Infecciones por candida	27
	Infecciones por el virus del herpes	6
	Infecciones del aparato reproductor femenino	5

MEDICAMENTOS MÁS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 12.437 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 3.371 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

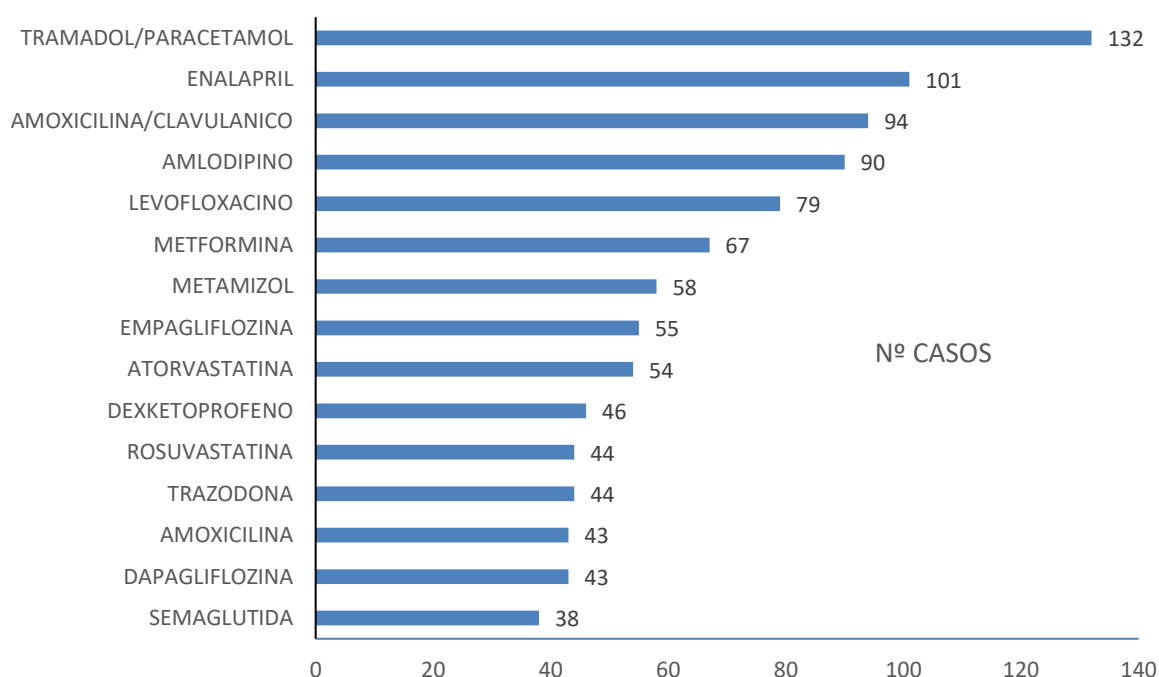


Figura 9. Medicamentos más notificados

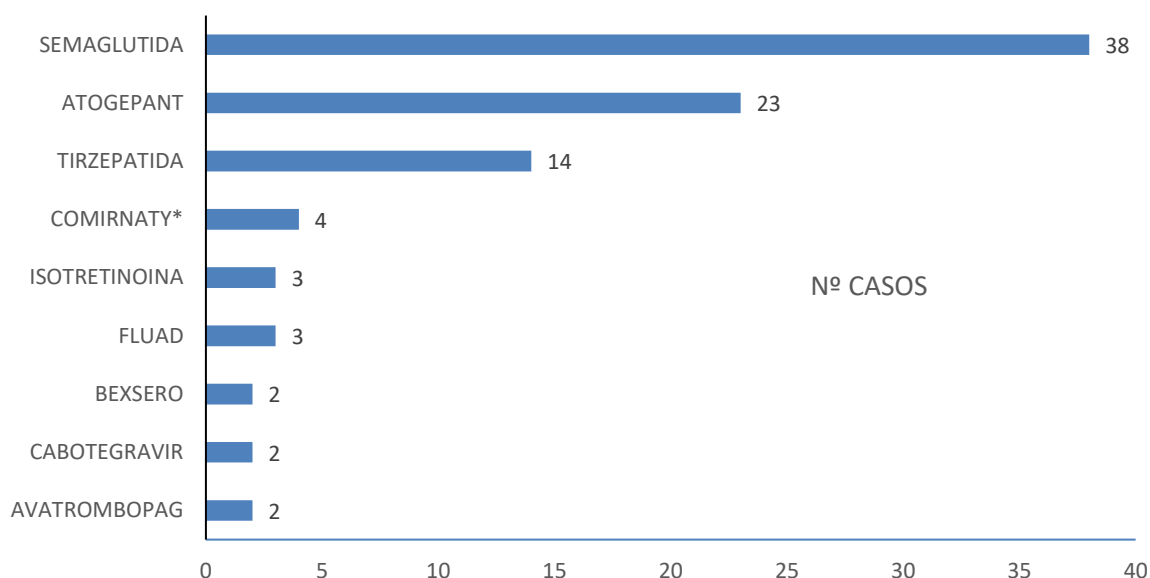
De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPÉUTICO		Nº	%
Sistema nervioso (N)		806	23,9
Analgésicos (N02)	421		
Psicofármacos (N05, N06)	305		
Antiepilépticos (N03)	24		
Antiparkinsonianos (N04)	4		
Aparato Cardiovascular (C)		586	17,4
Sistema renina-angiotensina (C09)	277		
Hipolipemiantes (C10)	149		
Antiinfecciosos y vacunas (J)		565	16,8
Vacunas (J07)	98		
Antibacterianos de uso sistémico (J01)	436		
Aparato digestivo (A)		344	10,2
Medios de contraste (V08)		233	6,9
Sistema músculo-esquelético (M)		194	5,8
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M01)	131		
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)		178	5,3
Inmunosupresores (L04)	87		
Antineoplásicos (L01)	74		
Aparato respiratorio (R)		113	3,4
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)		99	2,9
Aparato genitourinario (G)		83	2,5
Hormonas (H)		74	2,2
Dermatológicos (D)		43	1,3
Órganos de los sentidos (S)		33	1,0
Antiprotozoos, antihelmínticos (P)		11	0,3
Otros		9	0,3
TOTAL		3.371	100,0

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 97 casos (3,0%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que contienen nuevos principios activos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquéllos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad.

Los medicamentos más frecuentes fueron:



*Cominarty Original® (3 casos), Cominarty KP.2 (1 caso), Fluad® (vacuna antigripal), Bexsero (vacuna antimeningocócica grupo B).

Figura 10. Nº de casos de medicamentos sujetos a seguimiento adicional

CASOS ALERTANTES

Se consideran casos alertantes aquellos que cumplen alguna de las siguientes características:

- Caso GRAVE y en el algoritmo de causalidad de al menos uno de los fármacos sospechosos (1) o sospechoso por interacción (3) haya un conocimiento previo “RAM desconocida” (3) y causa alternativa “Explicación alternativa igual o menos verosímil” (2), “No hay información para establecerla” (3) o “Hay información suficiente para descartarla” (4).

- Fármacos con triángulo negro que sean sospechosos (1) o sospechosos por interacción (3) y que en el algoritmo de causalidad el conocimiento previo sea “RAM conocida en referencias ocasionales” (2) o “RAM desconocida” (3).

De los 3.182 casos evaluados, 96 (3,02 %) casos fueron considerados casos alertantes.

CONTRIBUCIÓN DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

En 2025, la Unidad de Farmacovigilancia contribuyó al Sistema Español de Farmacovigilancia con el 15,93 % de los casos notificados por los profesionales sanitarios y ciudadanos. Al igual que ocurrió en 2024, la CAE con una población muy inferior en nº a la mayoría de CCAA, haya sido la comunidad autónoma que ha cargado mayor nº de casos en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia durante el año 2025.

NÚMERO DE SEGUIMIENTO DE CADA CASO

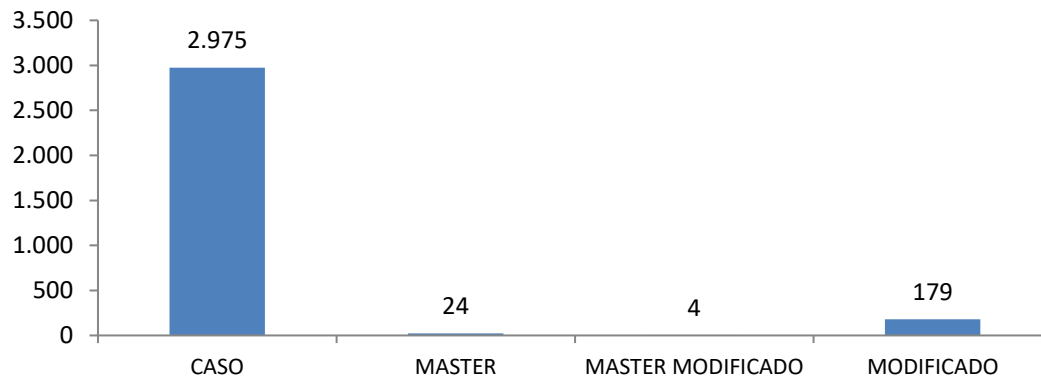
De los 3.182 casos evaluados, 3.097 (97,3%) no precisaron seguimiento, 76 casos necesitaron 1 seguimiento, 5 casos 2 seguimientos, 2 casos 3 seguimientos y 2 casos 4 seguimientos.

Para interpretar adecuadamente este dato conviene señalar que la política de la Unidad de Farmacovigilancia (salvo excepciones) es la de cargar cada caso cuando se dispone de toda la información, evitando las sucesivas incorporaciones de información (seguimiento), lo que explicaría el alto % de casos que no precisaron ningún seguimiento.

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE CUALIFICACIÓN DE LOS CASOS

De los 3.182 casos recibidos en 2025, 2.975 son casos iniciales sin modificar, 179 son casos modificados, 24 son casos máster y 4 son casos máster modificado.

Nº Casos



Caso: son casos en los que no ha sido necesario modificar ningún campo una vez cargados en FEDRA; Master: cuando se unifican 2 casos duplicados en uno sólo, proceso manual. Master modificado: cuando se modifica un Master. Modificado: casos modificados

Figura 11. Distribución por tipo de cualificación del caso

MAPEO DE FÁRMACOS

La carga automática de casos a FEDRA procedentes de EudraVigilance es un proceso que permite gestionar el gran volumen de casos de forma eficiente. Para que sea posible, es necesario mapear la descripción del fármaco con el catálogo de medicamentos de la AEMPS. Este trabajo es colaborativo entre los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. En 2025 la Unidad de Farmacovigilancia ha mapeado 45 fármacos.

3. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAE está designada por la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco como punto de contacto para la recepción de incidentes con productos sanitarios, producidos en la Comunidad Autónoma. En razón de dicha designación, la Unidad recibe incidentes, que debe transmitir a la AEMPS, División de Productos Sanitarios.

En 2019 la División de Productos Sanitarios de la AEMPS cambió el Formulario (Word) de notificación que deben rellenar los notificadores (uno por cada afectado) por un Formulario en red. Desde entonces la labor de la Unidad de Farmacovigilancia consiste en:

1.- Cuando un notificador comunica, generalmente por teléfono o e-mail, que tiene conocimiento de un incidente, desde la Unidad se le explica el procedimiento y se le reconduce hacia la web de la AEMPS para que haga la notificación ([portal de notificación NotificaPS](#))

2.- La AEMPS redirige la notificación a la Unidad de Farmacovigilancia para que proceda a su validación antes de su remisión al Área de Vigilancia de Productos Sanitarios de la AEMPS.

Durante 2025 la Unidad de Farmacovigilancia recibió **6** incidentes con productos sanitarios. Todos los incidentes se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia de la CAE en 2025.

FECHA	TIPO PRODUCTO	NOMBRE COMERCIAL	Descripción del incidente
09/05/2025	CATETER PERIFERICO CORTO (dos referencias) 20G	CATHENA	Al desembalar el catéter, antes de su inserción, se observa desprendimiento del polipropileno del cono de la aguja.
03/01/2025	KIT DE INTERCAMBIO DE JERINGUILLAS MAL SELLADO	KIT PROGRAMA DE INTERCAMBIO DE JERINGUILLAS	Los kits reagrupados no están correctamente sellados.
01/07/2025	PROTESIS DE RODILLA	OPTETRAK LOGIC	Desgaste de polietileno con reacción inflamatoria articular y osteolisis en la interfaz prótesis hueso.
22/09/2025	SILICIO DIATOMEAS	TIERRAS DE DIATOMEAS	Rechazada. No está relacionada con un producto sanitario.
18/11/2025	ACIDO HIALURONICO	RESTITANE CLASIC LIDO 1 ml	Edema palpebral.
27/11/2025	PROTESIS DE CADERA	EXACTECH	Cambio de la prótesis.

4. CONSULTAS

Tal y como se señalaba en la Introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas, frecuentemente a través del teléfono o mediante e-mail. Durante el año 2025 han realizado 72 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Consultas	61	66	71	56	63	55	99	43	55	67	72

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta fueron:

Farmacéuticos	43	59,72
Médicos	23	31,95
Otros profesionales sanitarios	6	8,33

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	58	80,56
Farmacoterapia	10	13,89
Otros	4	5,55

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	39	54,17
Araba	17	23,61
Gipuzkoa	16	22,22

Estas consultas recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con el envío de información escrita, debidamente referenciada.

5. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos en revistas. Anexo III

Urien L, Lertxundi U, Garcia M, Aguirre C, Jauregizar N, Morera-Herreras T. Oral Adverse Effects of Antipsychotic Medications: A Case/Noncase Analysis of EudraVigilance Data. Oral Dis. 2025;31(8):2630-2640. doi:10.1111/odi.15337 Factor de impacto JCR (2024): 2,9. Quartile: Q1.

Comunicaciones a Congresos. Anexo IV

Salgueiro Vazquez E, Teijeiro-Suárez S, Suárez-Menéndez E, Suárez-Rodríguez M, Fra Yáñez J, Garcia M. Impact of the COVID-19 pandemic on impulse control disorders associated with dopamine agonist drugs. XLII Spanish Society of Pharmacology Meeting. Valencia, Septiembre 10-12, 2025

.

**OSASUN SAILA**

Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD

Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

ANEXOS

ANEXO I

Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Durante el año 2025, la Industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 710 casos procedentes del País Vasco y 7 casos de MLM. De los 710 casos, 314 son casos espontáneos y 396 son casos procedentes de estudios (Figura 14).

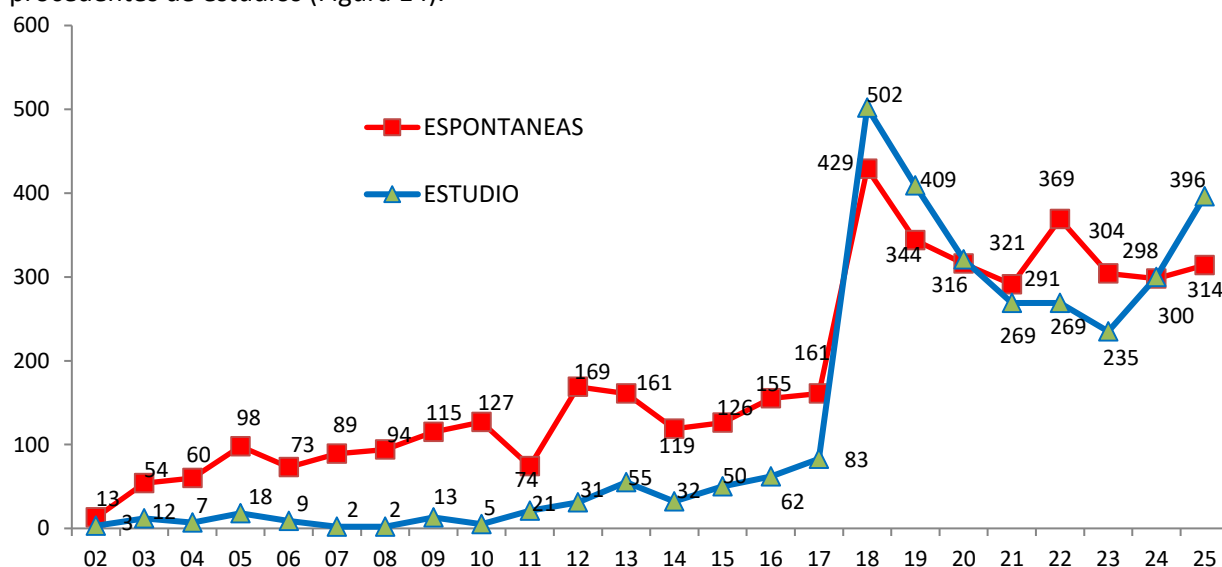


Figura 14. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de la industria farmacéutica en la base de datos FEDRA por año

➤ Número de seguimientos

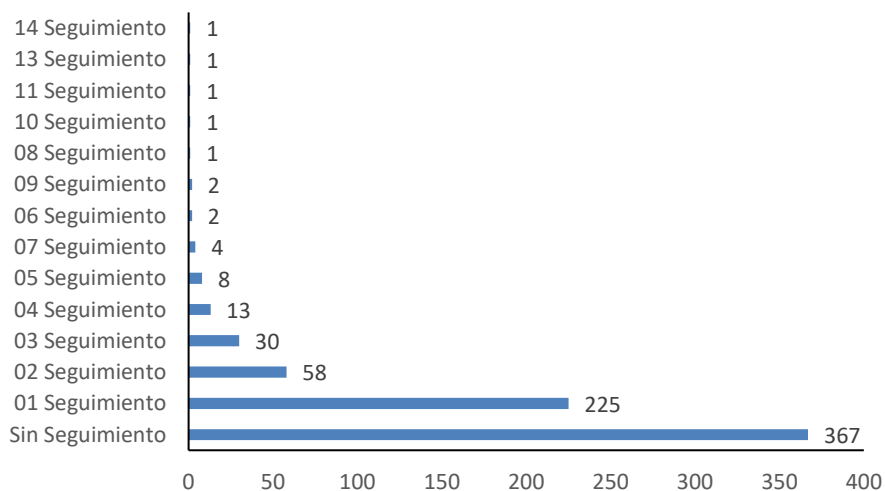


Figura 15. Número de casos de la industria farmacéutica por número de seguimientos

➤ **Tipo de notificador**

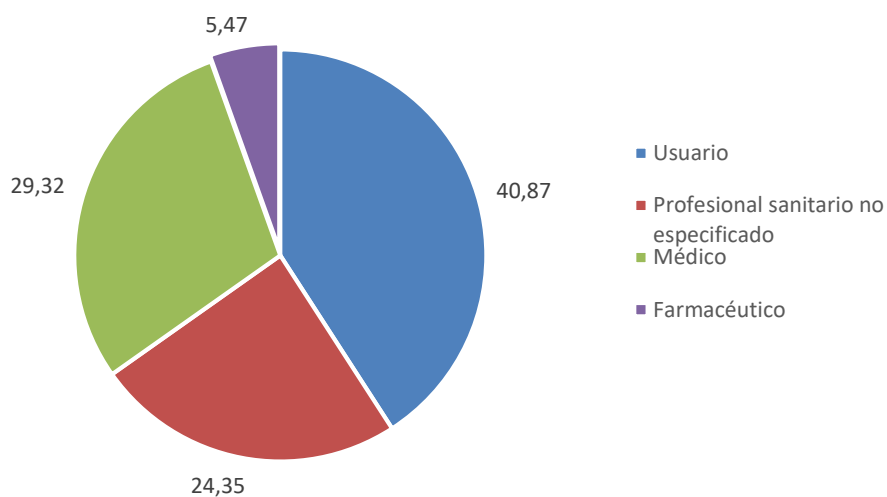


Figura 16. Porcentaje de casos por Tipo de notificador

➤ **Distribución por tipo de cualificación de los casos**

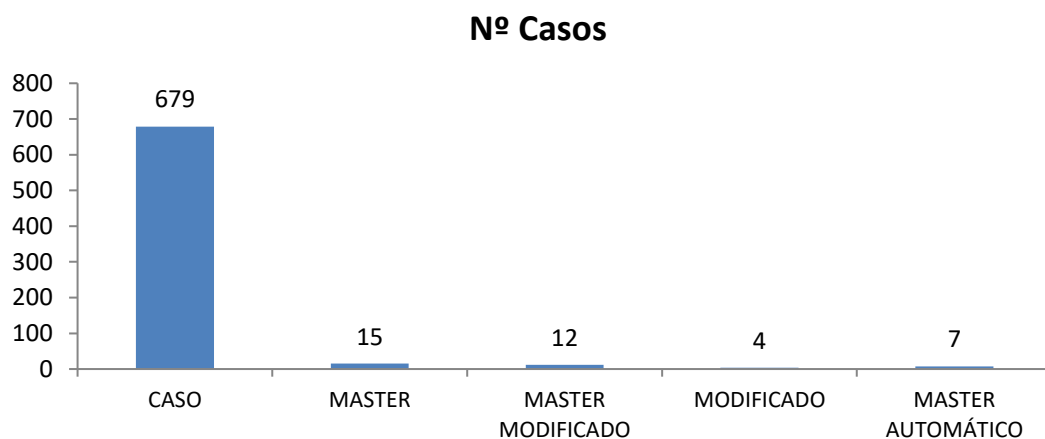


Figura 17. Distribución de los casos por tipo de cualificación

➤ **Distribución por grupo de edad y sexo**

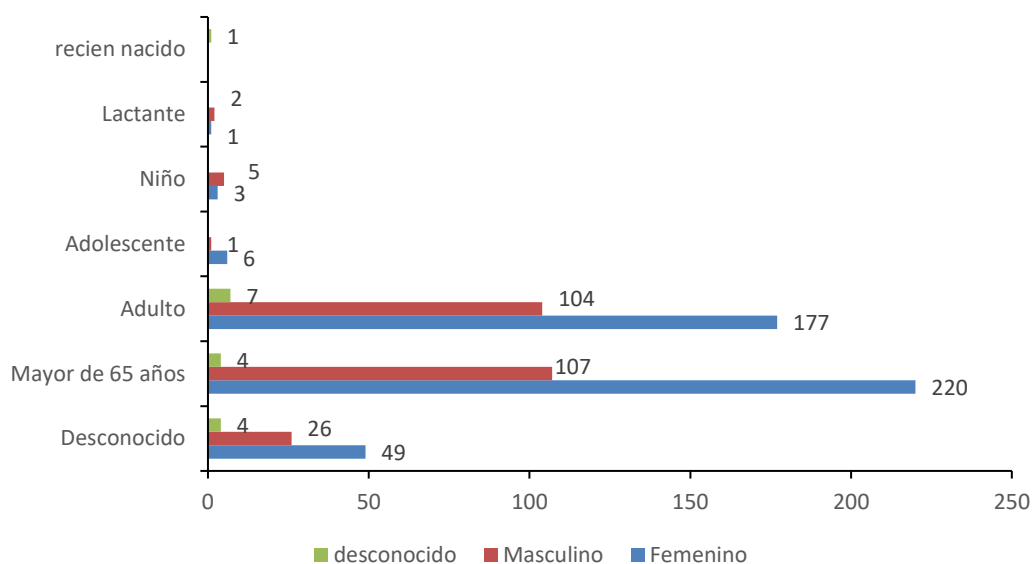


Figura 18. Distribución de los casos por grupo de edad y sexo

➤ **Casos por gravedad y criterio de gravedad**

De los 717 casos, 160 (2,3%) fueron graves y 557 (77,7%) no graves.

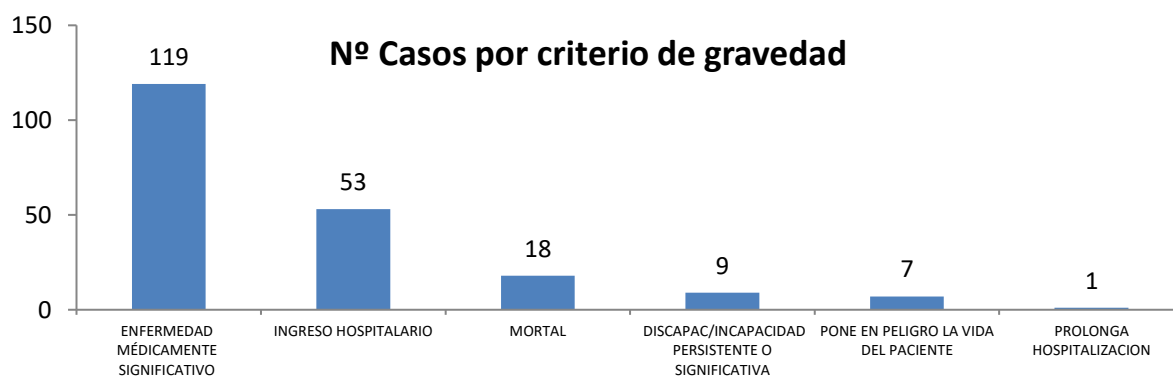


Figura 19. Número de casos por criterio de gravedad

➤ **Casos por desenlace global**

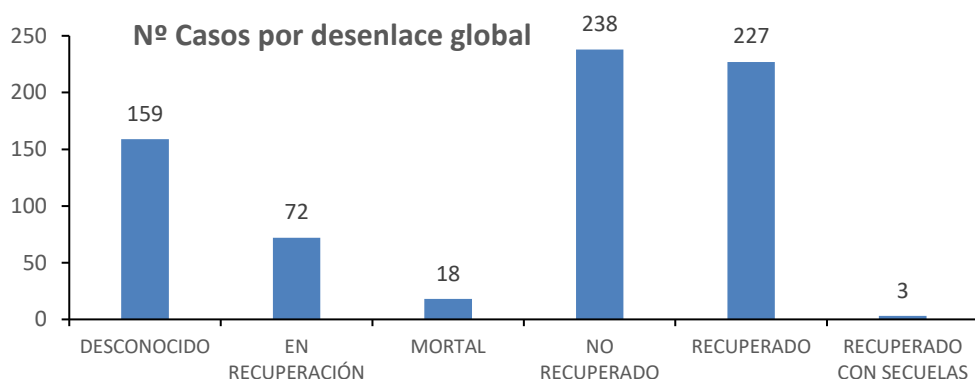


Figura 20. Distribución de los casos por desenlace global

➤ **Distribución por clasificación Órgano o Sistema de las RAM**



Figura 21. Distribución de las RAM de los casos de la industria Farmacéutica por Órgano

ANEXO II

Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 61



Sumario

Fármacos y alteraciones del gusto

Puesta en marcha de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi

Notas sobre medicamentos

- Eritema multiforme con dupilumab
- Cardiopatía hipertrófica asociada a tratamiento inmunosupresor postrasplante

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

Fármacos y alteraciones del gusto

LAS alteraciones del gusto (disgeusia, hipogeusia, ageusia) son un tipo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) infranotificadas por su aparente baja relevancia clínica, pero que sin embargo pueden ser relevantes por su impacto sobre los hábitos alimentarios, que pueden influir sobre el estado nutricional y el estado de ánimo de los pacientes (1).

Las alteraciones que se pueden producir debido al uso de fármacos, son:

- Hipogeusia y ageusia: reducción o desaparición de la percepción del sabor de uno o varios sabores.
- Disgeusia: Percepción alterada del gusto a un estímulo, sabores extraños (sabor metálico, sabores agrios, sabores amargos...).

Los mecanismos de acción propuestos mediante los cuales los fármacos pueden producir alteraciones del sabor están relacionados con acciones directas sobre los receptores del sabor o por mecanismos indirectos como la afectación de los niveles serológicos de zinc, la xerostomía, la glositis o la candidiasis (1).

A continuación, se revisan algunos grupos farmacológicos asociados con alteraciones del gusto:

Quimioterápicos

Los agentes quimioterápicos tienen una elevada prevalencia de alteraciones del gusto que oscila entre el 46-76% de los pacientes que se someten al tratamiento quimioterápico. Estas alteraciones del gusto son relevantes debido al riesgo de malnutrición que puede asociarse a estos

pacientes, lo que puede agravar su estado de salud (2).

Los mecanismos por los que los diferentes agentes quimioterápicos pueden inducir disgeusia u otras alteraciones son variados y en ocasiones desconocidos, pero algunos de estos pueden ser debido a (3):

- Acción directa sobre los receptores del gusto debido a la secreción por saliva o por la hendidura gingival de los medicamentos. Las pacientes pueden referir sabor metálico o "químico". Esta alteración del gusto puede prolongarse debido a un aumento del tiempo de eliminación del fármaco o debido al daño que este pueda producir sobre los receptores del gusto.
- La reducción de la secreción de saliva puede afectar a la capacidad de percepción de los receptores del gusto para detectar sabores.
- La acción que los citostáticos puedan tener sobre la mitosis puede afectar a la replicación de los receptores del sabor (4).

En la mayoría de casos, las alteraciones del sabor desaparecen al cabo de semanas o meses, aunque en algunos de ellos pueden persistir (3). Es posible tomar medidas específicas no farmacológicas para mejorar la sintomatología de esta RAM empleando saborizantes, incrementando la ingesta de agua, consumiendo alimentos más suaves o tomándolos fríos (5).

IECAs y ARA-II

Los ARA-II (6) y los IECAs también pueden producir esta RAM debido a un descenso de los niveles de zinc en la sangre o debido a su capacidad para formar complejos con el metal. Las metaloproteínas de zinc se encuentran en el fluido salival y son necesarias para el mantenimiento de los receptores del gusto. Las alteraciones del gusto son más comunes en aquellos IECAs que poseen un grupo sulfhidrilo (-SH) (7).

Como ejemplo de ello, el captopril, cuenta con casos referenciados desde los años 1980-1990 (8,9). Así la disgeusia asociada a captopril se describe en el 2-4% de los pacientes durante los primeros 3 meses del tratamiento, siendo reversible y autolimitada (2 meses), incluso con la administración continuada del fármaco y parece estar asociada a su empleo a dosis altas (10).

Antimicrobianos

Entre los fármacos que pueden producir disgeusia, encontramos beta-lactámicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas y terbinafina entre otros (1).

Así, por ejemplo, la terbinafina administrada por vía oral puede producir ageusia total en tratamientos prolongados, reacción que por lo general es autolimitada, aunque se han reportado casos en los que la ageusia persiste a pesar de retirar el tratamiento (12).

Aunque no se han descrito los mecanismos de acción directos que podrían mediar entre la aparición de las alteraciones del sabor y el uso de los antimicrobianos, podemos encontrar otros efectos adversos de estos medicamentos como la candidiasis

(amoxicilina, metronidazol), la xerostomía (metronidazol) o glositis (doxiciclina), que podrían explicar las alteraciones del gusto como una consecuencia de esta reacción adversa primaria (1, 11).

Lidocaína y sabor amargo

Entre los receptores del gusto de las células de las papilas gustativas se encuentran receptores T2R que captan sabores amargos. La lidocaína tiene capacidad de activar estos receptores y por ello, la aparición de sabor amargo es una RAM esperable cuando este medicamento se emplea tanto por vía sistémica como de manera local en procedimientos odontológicos (13, 14).

Medicamentos quelantes del zinc

El alopurinol, fibratos, estatinas y antihipertensivos por su capacidad de formar complejos con el zinc, pueden producir disgeusia o ageusia (15).

Otros fármacos

Una revisión sistemática de 34 artículos realizado por Hamed Mortazavi et al. identifica, además de los ya mencionados como

causantes de disgeusia, a la azelastina en pacientes asmáticos (hasta un 56% en pacientes con tratamiento combinado de corticoides), lifitegrast en gotas oculares (16,4%), loxapina inhalada (8,5-17%), nortriptilina oral (13-18,5%), dihidroergotamina y el yodo radioactivo (26,3%) (16).

Conclusiones:

- La disgeusia asociada a medicamentos puede ser más elevada de lo que parece debido a la dificultad de asociar un fármaco a este tipo de reacción adversa.
- El personal sanitario debe tener en cuenta la alta prevalencia de alteraciones del sabor asociadas a los quimioterápicos e incluir el origen medicamentoso en el diagnóstico diferencial de aquellos pacientes que presenten alteraciones del gusto.
- La disgeusia de origen medicamentoso puede ser autolimitada y reversible por lo que un adecuado consejo sanitario puede mitigar el impacto de este tipo de reacciones.

Referencias:

1. Taste and olfactory disorders in adults: Anatomy and etiology. UpToDate mayo 2025.

2. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333

3. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157

4. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333

5. Rehwaldt M, Wickham R, Purl S, et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(2):E47-E56. doi:10.1188/09.onf.e47-e56

6. Tsuruoka S, Wakaumi M, Nishiki K, et al. Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(6):807-812. doi:10.1111/j.1365-2125.2003.02063.x

7. Micromedex - Martindale. ACE inhibitors MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Averse Effects And Treatment. Consultado Online 14/05/2025.

8. Boyd I. Captopril-induced taste disturbance. *Lancet*. 1993;342(8866):304. doi:10.1016/0140-6736(93)91850-l

9. Zazgornik J, Kaiser W, Biesenbach G. Captopril-induced dysgeusia. *Lancet*. 1993;341(8859):1542. doi:10.1016/0140-6736(93)90686-b

10. Micromedex Captopril Adverse effects/ Gastrointestinal effects/ Disorder of taste. [Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects \(openathens.net\)](#). Consultado el día 14/05/2025.

11. BOTPLUS búsqueda de reacciones adversas - medicamentos. Consultado 14/05/2025.

12. Bong JL, Lucke TW, Evans CD. Persistent impairment of taste resulting from terbinafine. *Br J Dermatol*. 1998;139(4):747-748. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02485.x

13. Miller ZA, Mueller A, Kim T, et al. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14. *Cell Rep*. 2023;42(12):113437. doi:10.1016/j.celrep.2023.113437

14. Dutta Banik D, Medler KF. Taste Receptor Signaling. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;275:33-52. doi:10.1007/164_2021_442

15. Mizuta E. *Yakugaku Zasshi*. Impact of Taste Sensitivity on Lifestyle-related Diseases. 2015;135(6):789-792. doi:10.1248/yakushi.14-00250-510.1248/yakushi.14-00250-5

16. Mortazavi H, Shafiei S, Sadr S, Safiaghdam H. Drug-related Dysgeusia: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. 2018;16(6):499-507. doi:10.3290/j.ohpd.a41655

Grupo farmacológico	Fármacos	Alteración del sabor	Mecanismo de acción
Quimioterápicos (46-76%)	Cisplatino, bleomicina, carboplatino, imitanib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, temsirolimus, sunitib, sonidegib, criotinib, pertuzumab y lapatinib.	Disgeusia metálica, sabor "químico".	Acción directa sobre los receptores del sabor, reducción de receptores del gusto, inhibición de la mitosis de las células receptoras.
Antihipertensivos (2-4%)	IECAs (captopril, enalapril, ramipril), ARA-II (losartán, valsartán, candesartán).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Reducción de niveles de zinc en sangre, formación de complejos con zinc.
Antimicrobianos	Amoxicilina (5%), claritromicina (8-19%), metronidazol (2-9%), etambutol, doxiciclina, anfotericina, ofloxacino (1-7% uso ótico), terbinafina (2,8%).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Posible explicación por la producción de candidiasis, glositis, xerostomía.
Anestésicos locales	Lidocaína.	Disgeusia amarga.	Acción directa sobre receptores T2R.
Antihistamínicos	Azelastina (4-19,7%).	Disgeusia.	-
Agentes antitiroideos	Iodo I 131.	Disgeusia.	Toxicidad sobre células receptoras del sabor.
Antipsicóticos	Loxapina (8,5-17%), nortriptilina (13-18%).	Disgeusia.	-
Otros	Alopurinol, estatinas, fibratos.	Disgeusia metálica.	Formación de complejos con zinc.

Puesta en marcha de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi

En junio de 2025 se cumple un año de la firma del acuerdo de colaboración entre la Administración General de la Comunidad Autónoma de Euskadi y los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Araba, Bizkaia y Gipuzkoa para la implantación y desarrollo de una Red de Farmacias Centinela en Euskadi.

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco forma parte de la comisión de seguimiento de dicha Red, creada con el objetivo de impulsar la colaboración en la identificación y notificación de reacciones adversas medicamentosas desde la farmacia comunitaria.

El personal farmacéutico que trabaja en farmacia comunitaria es habitualmente una de las últimas personas a las que un paciente ve o consulta antes de tomar un medicamento, por lo que su papel es importante en el apoyo a la adherencia a los tratamientos.

La Red de Farmacias Centinela de Euskadi pretende fortalecer el sistema de notificación de reacciones adversas medicamentosas ya existente y promover la colaboración con la farmacia comunitaria.

De manera inicial y, con el objetivo de garantizar una representatividad por territorios, esta Red se constituyó con un total de 45 farmacias (Araba, con 8 farmacias; Bizkaia, 22 y Gipuzkoa, 15).

De manera previa al inicio de la actividad, en octubre de 2024, desde la Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco se impartió una formación al personal farmacéutico que fue seleccionado para conformar la Red. Un total de 89 farmacéuticos/as superaron esta formación, acreditada por el Consejo Vasco de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias.

Posteriormente, se inició oficialmente el funcionamiento de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi.

Durante los 7 meses de funcionamiento de la Red, las farmacias centinela han notificado 270 casos de sospechas de reacciones adversas. Por territorios, 170 casos proceden de Gipuzkoa, 66 de Bizkaia y 34 de Araba.

De los 270 casos, 177 (65,6%) son de sexo femenino y 139 (51,5%) son mayores de 65 años. En cuanto al desenlace, 124 (45,9%) casos se recuperaron y 54 (20,0%) se encontraban en recuperación en el momento de la notificación. Las características generales de los casos se describen en la tabla 1.

Los 270 casos incluyen 464 reacciones adversas. Los trastornos más frecuentemente implicados son gastrointestinales, del sistema nervioso y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (Figura 1).

Tabla 1. Características generales de los casos

	Nº de casos (%)
Sexo	
Femenino	177 (65,6)
Masculino	93 (34,4)
Grupo de edad	
>65 años	139 (51,5)
Adulto	125 (46,3)
Adolescente	2 (0,7)
Niño	3 (1,1)
Desconocido	1 (0,4)
Graves	88 (32,6)
Desenlace	
Recuperado	124 (45,9)
En recuperación	54 (20,0)
No recuperado	36 (13,3)
Desconocido	56 (20,8)

En total, hay 310 fármacos sospechosos, de los cuales 80 se han clasificado en la categoría N (Sistema nervioso) de la ATC, 68 en la categoría C (Sistema cardiovascular) y 44 en la categoría A (Sistema digestivo y metabolismo) (tabla 2).

Los objetivos principales de los sistemas de farmacovigilancia son la detección de reacciones adversas graves, desconocidas y aquellas que se producen con fármacos sujetos a seguimiento adicional. Durante el periodo analizado, la Red ha notificado 88 (32,6%) casos graves, 45 (16,7%) casos de asociaciones fármaco-RAM desconocidas y 9 (3,3%) casos en los que estaban involucrados fármacos de seguimiento adicional.

Tabla 2. Distribución del Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica, Química (ATC) de los fármacos implicados.

Grupo terapéutico	Nº
Sistema nervioso (N)	80
Analgésicos (N02)	32
Psicofármacos (N05, N06)	38
Aparato cardiovascular (C)	68
Sistema renina-angiotensina (C09)	19
Hipolipemiantes (C10)	21
Aparato Digestivo y metabolismo (A)	44
Antiinfecciosos en general para uso sistémico (J)	30
Aparato genitourinario y hormonas sexuales (G)	18
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	16
Sistema musculoesquelético (M)	13
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M01)	11
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	13
Sistema respiratorio (R)	10
Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales (H)	9
Órganos de los sentidos (S)	4
Dermatológicos (D)	3
Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes (P)	2
Total:	310

La creación de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi permite incrementar la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, gracias a la proximidad de los farmacéuticos/as comunitarios con los pacientes y su conocimiento de los medicamentos.

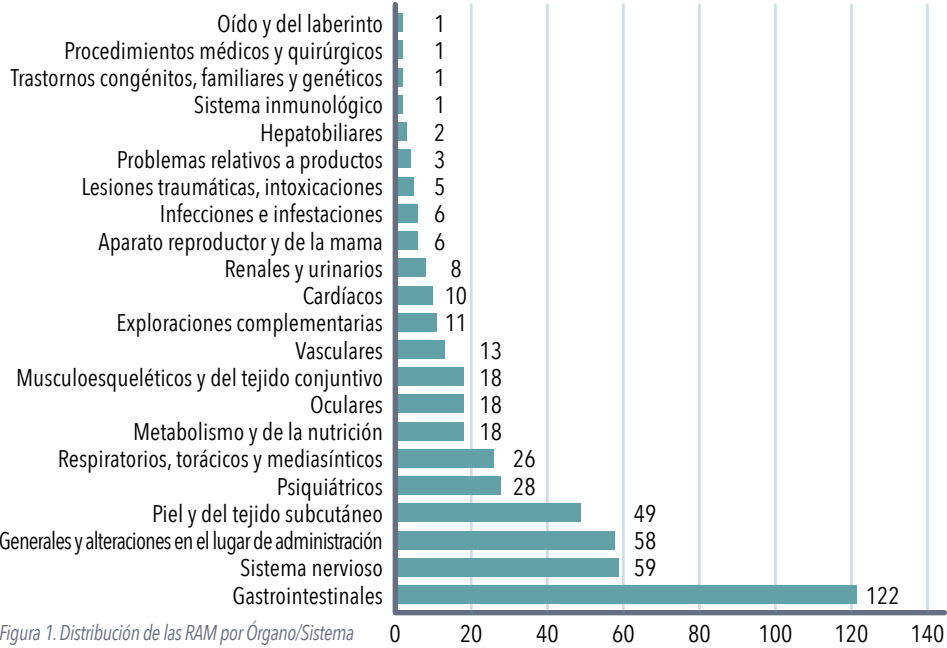


Figura 1. Distribución de las RAM por Órgano/Sistema

Notas sobre medicamentos

Eritema multiforme con dupilumab

EN la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso de eritema multiforme asociado a dupilumab.

Caso

Se trata de una adolescente de 13 años. AP: alergia al huevo, asma bronquial, dermatitis atópica y enfermedad de Graves. Tratamiento habitual: tiamazol 2.5 mg/d. En noviembre del 2024, dada la estabilidad clínica de la enfermedad de Graves, se decide iniciar inmunoterapia oral en combinación con dupilumab para desensibilización a las proteínas del huevo dado que previamente había fracasado con omalizumab. A las 48 horas de la administración del dupilumab, presenta pápulas eritematosas algo dianiformes en manos, codos y rodillas, tratadas con fluticasona con mejoría parcial.

Un mes después se administra la segunda dosis de dupilumab, y a los 7 días refiere reaparición de pápulas eritematosas en dorso de manos y dedos, algunas con centro más oscuro que podrían corresponder a dianas incipientes. Además, presenta lesiones similares en codos, rodillas y fosas poplíteas (en esta localización de aspecto algo más eccematoso). La biopsia de las lesiones muestra una dermatitis espongiótica y de interfase, con infiltrado inflamatorio crónico perivascular superficial y depósito granular de C3 en membrana basal. Histológicamente este patrón se achaca a que podría corresponder con un eritema multiforme en una fase inicial. La paciente es tratada con dipropionato® durante dos semanas, recuperándose.

Comentario

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la IL-4 y la IL-13. Está indicado para pacientes con dermatitis atópica, asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales, prurigo nodular, EPOC y esofagitis eosinofílica.

En la alergia alimentaria, si bien los resultados clínicos del uso del dupilumab solo no han sido muy prometedores, como adyuvante de la inmunoterapia oral (ITO) pa-

rece tener resultados favorables. Un ensayo multicéntrico que evaluó si el dupilumab mejoraba la eficacia de la ITO en 148 pacientes pediátricos con alergia al cacahuate, mostró que el tratamiento con dupilumab + ITO (n=84) condujo a un aumento del 20,2% ($p < 0,05$) en el número de pacientes que superaron una dosis acumulada de 2044 mg de proteína de cacahuate, en comparación con la ITO sola (n = 39) (1).

Las reacciones adversas más frecuentes con dupilumab son nasofaringitis, conjuntivitis, infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones en el punto de inyección. Además, se han descrito reacciones cutáneas graves como psoriasis de nueva aparición, pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción tipo enfermedad del suero, eritema nodoso y reacciones de hipersensibilidad.

En relación con el eritema multiforme, no se describe en la ficha técnica del dupilumab (2), sin embargo, una búsqueda en PubMed® ha encontrado tres casos.

El primer caso es una mujer de 34 años con dermatitis atópica que a los 10h de la primera dosis de dupilumab 600mg comenzó con fiebre. Posteriormente, a las 25h, desarrolló eritemas dolorosos, edematosos y anulares en ambos miembros inferiores que evolucionaron a lesiones diana atípicas que incluían ampollas centrales y un eritema marginal. La histopatología fue compatible con una erupción tipo eritema multiforme (3).

El segundo caso es una mujer de 74 años con dermatitis atópica y prurigo nodular que días después de recibir una dosis de carga de dupilumab, presentó manchas anulares polimorfas y placas en zonas expuestas al sol de la cara, cuero cabelludo, parte superior de la espalda y parte superior del tórax, con algunas erosiones con costras hemorrágicas e impétigo. Histológicamente compatible con eritema multiforme (4).

Finalmente, el tercer caso es un niño de 5 años con asma, alergia al huevo y dermatitis atópica mal controlada con corticoides tópicos, motivo por el que comenzó tratamiento con dupilumab 300mg/4 semanas. Después de la tercera dosis, desarrolló lesiones eritematosas en forma de diana en antebrazos y tronco (5).

Los tres casos se resolvieron con corticoides sistémicos y la retirada del dupilumab.

Por otra parte, en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) hay registrados 62 casos de eritema multiforme con dupilumab. Todos los casos son graves. De los 62 casos, 29 son mujeres y la mediana de la edad es 38,5 (2-81) años. En 31 casos se retiró el dupilumab, de los cuales 20 se recuperaron, 3 casos no se recuperaron y en 11 casos no hay información.

Ideas clave:

- Los desencadenantes más frecuentes del eritema multiforme son los procesos infecciosos, sin embargo, los medicamentos también pueden estar implicados.
- Se han descrito casos del eritema multiforme asociados a dupilumab.
- Es importante la notificación de este tipo de casos para ayudar a caracterizar las reacciones adversas raras con dupilumab.

Referencias

1. Chinthrajah RS, Sindher SB, Nadeau KC, et al. Dupilumab as an Adjunct to Oral Immunotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy. *Allergy*. 2025;80(3):827-842. doi: 10.1111/all.16420
2. Ficha técnica de Dupixent®. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
3. Long XH, Jiang HS, Lai JD, Liu YH, Wang WL. Erythema cutaneous reaction with initiation of dupilumab for atopic dermatitis and prurigo nodularis: Report of an unusual case. *Dermatol Ther*. 2022;35(11):e15792. doi: 10.1111/dth.15792
4. Lavin L, Chefetz G, Patel D, Baek WK, Khattri S. Severe cutaneous reaction with initiation of dupilumab for atopic dermatitis and prurigo nodularis: An unusual adverse effect. *JAAD Case Rep*. 2024;49:40-43. doi: 10.1016/j.jidcr.2024.04.023
5. Angirekula A, Lindsay D, Galveston TX. A case of erythema multiforme following dupilumab administration in a pediatric atopic dermatitis patient. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 131, Issue 5, S109. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.323

Cardiopatía hipertrófica asociada a tratamiento inmunosupresor postrasplante

LA Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de cardiopatía hipertrófica asociada a tacrolimus. Este caso pudo ser registrado en las bases de datos de farmacovigilancia gracias a una notificación procedente de personal de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi, programa que empezó su funcionamiento a finales de 2024.

Caso

Se trata de un hombre de 70 años con los siguientes antecedentes médicos: trasplante hepático por cirrosis en seguimiento por Digestivo, enfisema pulmonar y enfermedad renal crónica.

Consulta por disnea progresiva de 15 días de evolución, con ortopnea que le impide dormir desde hace días. Además, refiere sensación de "peso" en región centro-torácica inespecífica, no irradiada. Desde hace varios días con expectoración que, en el momento de la valoración es blanquecina. En la exploración física se objetiva ligero edema bimalleolar.

En analítica sanguínea marcado incremento de NTproBNP: 37.476 pg/mL (rango de referencia: 0-300 pg/mL) y en la radiografía de tórax se aprecia pinzamiento de ambos senos costofrénicos, especialmente del derecho.

Ante clínica y pruebas complementarias compatibles con cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva, se decide ingreso hospitalario para tratamiento sintomático y vigilar evolución.

Durante el ingreso se administra tratamiento diurético con buena respuesta al mismo. Además, se solicita estudio mediante RM cardíaca en el que se objetiva que el ventrículo izquierdo se encuentra dilatado, con hipertrofia difusa de predominio septal y disfunción sistólica severa (FE: 30%). Se realizan diferentes pruebas complementarias que permiten descartar valvulopatías, causa hipertensiva, causas obstructivas y amiloidosis.

Debido a ello, se diagnostica de posible cardiopatía hipertrófica relacionada con tratamiento inmunosupresor con tacrolimus.

Tras valoración por su médico especialista de trasplante se decide suspender tacrolimus y al alta se planifica seguimiento en consulta.

Comentario

Tacrolimus es un fármaco de la familia de los inhibidores de calcineurina. Cuenta con indicación aprobada para la profilaxis de rechazo de trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales y cardíacos, así como para tratamiento de los episodios de rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros inmunosupresores.

En la ficha técnica del fármaco, dentro del apartado de reacciones adversas, se incluyen como reacciones poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) los siguientes trastornos cardíacos: palpitaciones, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y parada cardíaca (1).

En UpToDate® se describe la posibilidad de hipertrofia miocárdica, señalando que puede ser reversible en ciertos casos al reducir la dosis o interrumpir el fármaco (2).

La patogénesis de la hipertrofia relacionada con tacrolimus se ha asociado a alteraciones en la concentración de calcio intracelular. Tacrolimus bloquea el efecto de la FKBP (FK binding-protein) potenciando el estado abierto del canal de liberación de calcio (3, 4), lo que afectaría al flujo de iones Ca^{2+} , generando una señal para la producción de hipertrofia cardíaca (5).

Se han descrito casos de pacientes que durante tratamiento con tacrolimus han presentado un aumento de grosor de las paredes miocárdicas, produciendo cardiopatía hipertrófica (6, 7). La clínica que suelen presentar estos pacientes puede ser muy variada: desde síntomas inespecíficos como astenia, mareo, hasta signos y síntomas compatibles con un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva (disnea, ortopnea, taquipnea, edema pulmonar, hepatomegalia), como era el caso del paciente descrito.

Ideas clave:

- En todo paciente es de gran importancia revisar su tratamiento habitual para identificar posibles causas farma-

cológicas de los signos y síntomas por los que pueda consultar.

- Los receptores de un trasplante son pacientes especialmente complejos en cuanto a su historial farmacológico y cualquier modificación en su medicación debe ser revisada de manera pormenorizada por un médico especialista en trasplante.

Referencias

1. Ficha técnica de tacrolimus. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>)
2. Tacrolimus (systemic): Drug information [Topic 9920 Version 619.0] En: UpToDate® Lexidrug™; 2025. UpToDate, Inc).
3. Jayaraman T, Brillantes AM, Timmerman AP, Fleischer S, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. FK506 binding protein associated with the calcium release channel (ryanodine receptor). J Bio Chem 1992; 267: 9474-9477.
4. Lam E, Martin MM, Timmerman AP, Sabers C, Fleischer S, Lukas T, et al. A novel FK506 binding protein can mediate the immunosuppressive effects of FK506 and is associated with the cardiac ryanodine receptor. J Biol Chem 1995; 270:26511-26522.
5. Atkinson PR, Joubert GI, Guiraudon C, Armstrong R, Walliw, Asfar S, et al. Arteritis and increased intracellular calcium as a possible mechanism for tacrolimus-related cardiac toxicity in a pediatric transplant recipient. Transplantation 1997; 64: 773-775.
6. Noda K, Ukichi T, Furuya K, et al. Tacrolimus-induced hypertrophic cardiomyopathy in a patient with dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):2037-2038. doi:10.1093/rheumatology/kex310
7. Liu T, Gao Y, Gao YL, et al. Tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy in an adult cardiac transplant patient. Chin Med J (Engl). 2012;125(7):1352-1354.

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

S EÑALES de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en: [PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://prac.europa.eu/prac/recommendations-on-safety-signals/)

Lenvatinib – Síndrome de lisis tumoral (SLT)	El lenvatinib puede provocar SLT, que puede ser mortal. Los factores de riesgo incluyen, entre otros, la elevada carga tumoral, el deterioro renal preexistente y la deshidratación. Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes y tratarlos según las indicaciones clínicas, evaluando la necesidad de realizar una hidratación profiláctica.
Afatinib – Crecimiento de las pestañas	Crecimiento anormal de las pestañas (incluido el crecimiento mal orientado que puede causar daños en la superficie ocular).
Mogamulizumab – Colitis	Se ha descrito como una reacción adversa frecuente.
Tegafur, gimeracilo, oteracilo – Hiperamonemia	Se han observado casos de hiperamonemia con Teysono®. Debido a ello se recomienda medir los niveles de amoníaco en pacientes que presenten síntomas neurológicos sin causa aparente (como ataxia, letargia o cambios en el estado mental) e instaurar el tratamiento clínico adecuado.
Clorhidrato de oxitetraciclina, acetato de hidrocortisona, sulfato de polimixina B (gotas para los oídos/ojos/suspensión/pomada) – Trastornos auditivos y vestibulares	Se han notificado casos de hipoacusia, sordera, tinnitus y mareo por bloqueo del conducto auditivo externo debido a la acumulación de gotas óticas.
Regorafenib – Hiperamonemia, encefalopatía hiperamonémica	Se ha observado encefalopatía hiperamonémica con regorafenib, incluyendo casos mortales. Debido a ello se recomienda medir los niveles de amoníaco en pacientes que presenten síntomas neurológicos sin causa aparente (como ataxia, letargia o cambios en el estado mental) e instaurar el tratamiento clínico adecuado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM que sean:	• RAM GRAVES* • RAM DESCONOCIDAS • RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS • RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼
¿Cuándo se notifica?	En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada
¿Cómo notificar?	Los profesionales que trabajan en Osakidetza pueden notificar: • A través del apartado "Alertas" de Osabide Global • Notificaciones RAM a través de Osabide Global • A través del formulario de notificación en la intranet de Osakidetza • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS Los profesionales que trabajan fuera de la red de Osakidetza pueden notificar: • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS Profesionales sanitarios Ciudadanía A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS

*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

Unidad de Farmacovigilancia



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:
Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat García
Rita Nogueiras
En la redacción de este Boletín ha colaborado
Jagoba Aranda Andreeva, estudiante del Máster en Salud Pública de la EHU.

Depósito Legal BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de farmacia



Aurkibidea

Farmakoak eta dastamen-nahasmenduak

Euskadiko Zentinelan Farmazien Sarea abian jartzea

Medikamentuei buruzko oharrik

- Eritema multiformea dupilumabarekin
- Transplante ondoko tratamendu immunoezabatzaileari lotutako kardiopatia hipertrofikoa

Fitxa teknikoak

segurtasunagatik eguneratzea.
FAEEB – Farmakozainketako
Arriskuen Ebaluazioko Europako
Batzordearen Gomendioak

Farmakoak eta dastamen-nahasmenduak

DASTAMEN-nahasmenduak (disgeusia, hipogeusia, ageusia) sendagaiak eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) mota bat dira. Ondorio horiek, askotan, ez dira jakinarazten, itxuraz garrantzi kliniko txikia dutelako. Hala ere, eragin nabarmena izan dezakete elikadura-ohituretan, eta horrek pazienteen nutrizio-egoeran eta gogo-aldartean eragin dezake (1).

Farmakoak erabiltzeagatik honako nahasmendu hauek gerta daitezke:

- Hipogeusia eta ageusia: zapore baten edo batzuen zapore-pertzepzioa murriztea edo desagertzea.
- Disgeusia: Estimulu batekiko gustuaren pertzepzio nahasia, zapore arraroak (zapore metalikoa, zapore garratzak, zapore mingotsak...).

Proposatutako ekintza-mekanismoak, zeinen bidez farmakoek zaporearen alterazioak eragin baititzakete, lotuta daude zaporearen errezeptoreen gaineko zuzeneko ekintzekin edo zeharkako mekanismoekin, hala nola: zinkaren maila serologikoen erasana, xerostomia, glositis edo kandidiasia (1).

Jarraian, dastamen-nahasmenduekin lotutako talde farmakologiko batzuk aztertzen dira:

Kimioterapikoak

Agente kimioterapikoek dastamen-nahasmenduen prebalentzia handia dute: tratamendu kimioterapikoa jasotzen duten pazienteen % 46-76 bitartekoa. Dastamen-nahasmendu horiek garrantzitsuak dira, paziente horiek izan dezaketen malnutrizio-arriskuagatik; izan ere, horrek haien osasun-egoera larriagotu dezake (2).

Agente kimioterapikoek disgeusia edo beste nahasmendu batzuk eragiteko mekanismoak askotarikoak dira, eta, batzuetan, ezezagunak, baina horietako batzuk honako hauen ondorio izan daitezke (3):

- Dastamenaren errezeptoreetan zuzeneko eragina izatea, hortzoi-arrailearen edo listuaren bidezko medikamentu-jariatzeagatik. Pazienteek zapore metalikoa edo "kimikoa" nabari dezakete. Dastamen-nahasmendu hori luzatu egin daiteke, farmakoa kanporatzeko denbora luzatzeagatik edo farmakoak dastamenaren errezeptoreei eragin diezaiekeen kalteagatik.
- Listu-jarioa murrizteak eragina izan dezake dastamen-errezeptoreek zaporeak detektatzeko duten pertzepzio-gaitasunean.
- Zitostatikoek mitosian izan dezaketen ekintzak eragina izan dezake zaporearen errezeptoreen erreplikazioan (4).

Kasu gehienetan, zaporearen alterazioak desagertu egiten dira aste edo hilabete batzuen buruan, baina, kasu batzuetan, gehiago iraun dezakete (3). Neurri espezifiko ez-farmakologikoak har daitezke sendagaiak eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) horren sintomatologia hobetzeko: zapore-emailak erabiltzea, ur gehiago edatea, elikagai suabeagoak kontsumitzea edo elikagaiak hotz hartzea (5).

Angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI) eta II angiotentsinaren errezeptorearen antagonista (ARA II)

ARA-II (6) eta AEBIek ere sor dezakete SEOK hori, odoleko zink-mailak murrizteagatik edo metalarekin konplexuak sortzeko gaitasuna dutelako. Zink metaloproteinak listu-jariakinean daude, eta beharrezkoak dira dastamenaren errezeptoreak mantentzeko. Dastamen-nahasmenduak ohikoagoak dira sulfihidrido (-SH) talde bat duten AEBIetan (7).

Horren adibide gisa, kaptoprilak 1980-1990 urteetatik erreferentziatutako kasuak ditu (8,9). Hala, kaptoprilari lotutako disgeusia pazienteen % 2-4an deskribatzen da tratamenduaren lehen 3 hilabeteetan, eta itzulgarria eta automugatua da (2 hilabete), baita farmakoa modu jarraituan ematen denean ere, eta badirudi dosi altuetan erabiltzearekin lotuta dagoela (10).

Antimikrobianoak

Disgeusia eragin dezaketen farmakoen artean, hauek daude, besteak beste (1): beta-laktamikoak, makrolidoak, kinolonak, tetraklinak eta terbinafina.

Hala, adibidez, ahotik emandako terbinafinak ageusia osoa eragin dezake tratamendu luzeetan, baina erreazio hori, oro har, automugatua izaten da; hala ere, kasu batzuetan adierazi da ageusiak bere horretan jarraitzen duela tratamendua kendu arren (12).

Zaporearen alterazioak agertzearen eta antimikrobianoak erabiltzearen artean bitarteko izan litezkeen zuzeneko ekintza-mekanismoak deskribatu ez badira ere, medikamentu horien beste ondorio kaltegarri batzuk aurki

ditzakegu, hala nola kandidiasia (amoxizilina, metronidazola), xerostomia (metronidazola) edo glositisa (doxiziklina). Horiek dastamen-nahasmenduak azal ditzakete ondorio kaltegarri primario horren ondorio gisa (1, 11).

Lidokaina eta zapore mingotsa

Dastamen-papilen zelulen dastamen-erzeptoreen artean, zapore mingotsak atzematen dituzten T2R errezeptoreak daude. Lidokainak errezeptore horiek aktibatzeo gaitasuna du, eta, horregatik, zapore mingotsa agertzea espero daitekeen SEOK bat da, medikamentu hori bide sistemikotik zein modu lokalean erabiltzen denean prozedura odontologikoetan (13, 14).

Zinkaren kelanteak diren medikamentuak

Alopurinolak, fibratoek, estatinek eta antihipertentsiboek, zinkarekin konplexuak sortzeko duten gaitasunagatik, disgeusia edo ageusia eragin dezakete (15).

Beste farmako batzuk

Hamed Mortazavik eta beste batzuek 34 artikuluren azterketa sistematikoa egin dute. Azterketa horretan, dagoeneko disgeusia-

ren eragile gisa aipatu direnez gain, honako hauek identifikatu dituzte: azelastina paziente asmatikoetan (% 56raino, kortikoideen tratamendu konbinatua duten pazientee-tan), lifitegrast begi-tantetan (% 16,4), inhalatutako loxapina (% 8,5-17), ahotiko nortriptilina (% 13-18,5), dihidroergotamina eta iodo erradioaktiboa (% 26,3) (16).

Ondorioak:

- Medikamentuekin lotutako disgeusia dirudiena baino handiagoa izan daiteke, zaila delako farmako bat ondorio kaltegarri horrekin lotzea.
- Osasun-langileek kontuan hartu behar dute handia dela kimioterapikoei lotutako zapore-alterazioen prebalentzia, eta medikamentu-jatorria sartu behar dute dastamen-nahasmenduak dituzten pazienteen diagnostiko diferentzialean.
- Medikamentu-jatorriko disgeusia automugatua eta itzulgarria izan daiteke, eta, beraz, osasun-aholku egoki batek mota horretako erreakzioen inpaktua arindu dezake.

Erreferentziak:

1. Taste and olfactory disorders in adults: Anatomy and etiology. UpToDate 2025eko maiatz.
2. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333
3. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157
4. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333
5. Rehwaltd M, Wickham R, Purl S, et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(2):E47-E56. doi:10.1188/09.onf.e47-e56
6. Tsuruoka S, Wakaumi M, Nishiki K, et al. Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(6):807-812. doi:10.1111/j.1365-2125.2003.02063.x
7. Micromedex - Martindale. ACE inhibitors MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Averse Effects And Treatment. Online konsultatua 14/05/2025.
8. Boyd I. Captopril-induced taste disturbance. *Lancet*. 1993;342(8866):304. doi:10.1016/0140-6736(93)91850-l
9. Zazgornik J, Kaiser W, Biesenbach G. Captopril-induced dysgeusia. *Lancet*. 1993;341(8859):1542. doi:10.1016/0140-6736(93)90686-b
10. *Micromedex Captopril Adverse effects/ Gastrointestinal effects/ Disorder of taste. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects (openathens.net)*. 2025/05/14an konsultatua.
11. BOTPLUS búsqueda de reacciones adversas - medicamentos. 2025/05/14an konsultatua.
12. Bong JL, Lucke TW, Evans CD. Persistent impairment of taste resulting from terbinafine. *Br J Dermatol*. 1998;139(4):747-748. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02485.x
13. Miller ZA, Mueller A, Kim T, et al. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14. *Cell Rep*. 2023;42(12):113437. doi:10.1016/j.celrep.2023.113437
14. Dutta Banik D, Medler KF. Taste Receptor Signaling. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;275:33-52. doi:10.1007/164_2021_442
15. Mizuta E. *Yakugaku Zasshi*. Impact of Taste Sensitivity on Lifestyle-related Diseases. 2015;135(6):789-792. doi:10.1248/yakushi.14-00250-510.1248/yakushi.14-00250-5
16. Mortazavi H, Shafiei S, Sadr S, Safiaghdam H. Drug-related Dysgeusia: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. 2018;16(6):499-507. doi:10.3290/j.ohpd.a41655

Talde farmakologikoa	Farmakoak	Zaporearen alterazioa	Ekintza-mekanismoa
Kimioterapikoak (% 46-76)	Zisplatinoa, bleomizina, karboplatinoa, imitaniba, sorafeniba, pazopaniba, bevacizumaba, temsirolimusa, sunitiba, sonidegiba, kriotiniba, pertuzumaba eta lapatiniba.	Disgeusia metalikoa, zapore "kimikoa".	Zuzeneko eragina zaporearen errezeptoreetan, dastamen-errezeptoreen murrizketa, zelula errezeptoreen mitosiaren inhibizioa.
Antihipertentsiboak (% 2-4)	AEBlak (kaptoprila, enalaprila, ramiprila), ARA-II (losartana, valsartana, kandesartana).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Odoleko zink-mailak murriztea, zinkarekin konplexuak eratzea.
Antimikrobianoak	Amoxizilina (% 5), klaritromizina (% 8-19), metronidazola (% 2-9), etanbutola, doxiziklina, anfoterizina, ofloxacina (% 1-7 erabilera otikoa), terbinafina (% 2,8).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Azalpen posiblea kandidiasia, glositisa eta xerostomia produzitzeagatik.
Anestesiko lokalak	Lidokaina.	Disgeusia mingotsa.	T2R errezeptoreen gaineko zuzeneko eragina.
Antihistaminikoak	Azelastina (% 4-19,7),	Disgeusia.	-
Agente antitiroideoak	I 131 iodoa.	Disgeusia.	Zaporearen zelula errezeptoreen gaineko toxikotasuna.
Antipsikotikoak	Loxapina (% 8,5-17), nortriptilina (% 13-18).	Disgeusia.	-
Beste batzuk	Alopurinola, estatinak, fibratoak.	Disgeusia metalikoa.	Zinkarekin konplexuak eratzea.

Euskadiko Zentinela-Farmazien Sarea abian jartzea

2025eko ekainean, urtebete bete da Euskal Autonomia Erkidegoko Administrazio Orokorren eta Arabako, Bizkaiko eta Gipuzkoako farmazialarien elkargo ofizialen arteko lankidetzaz hitzarmena sinatu zenetik, Euskadin Zentinela Farmazien Sarea ezarzteko eta garatzeko.

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateko langileak sare horren jarraipen-batzordeko kide dira. Farmazia komunitariotik medikamentuen ondorio kaltegarriak identifikatzeko eta jakinarazteko lankidetzaz sustatzeko sortu zen sare hori.

Farmazia komunitarioan lan egiten duten farmazialariak izan ohi dira paziente batek medikamentu bat hartu aurretik ikusten edo kontsultatzen dituen azken pertsonetako bat, eta, beraz, haien zeregina garrantzitsua da tratamendua betetzen laguntzeko.

Euskadiko Zentinela Farmazien Sareak medikamentuen ondorio kaltegarriak jakinarazteko sistema indartu nahi du, baita farmazia komunitarioarekiko lankidetzaz sustatu ere.

Hasiera batean, eta lurraldekako ordezkaritza bermatzeko, sare hori 45 farmaziarekin eratu zen (Araba, 8 farmaziarekin; Bizkaia, 22 farmaziarekin, eta, Gipuzkoa, 15 farmaziarekin).

Jarduera hasi aurretik, 2024ko urrian, Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak prestakuntza eman zien sare osatzeko hautatu zituzten farmazialariei. Lanbide Sanitarioen Etengabeko Prestakuntzako Euskal Kontseiluak akreditatutako prestakuntza hori 89 farmazialarik gainditu zuten.

Ondoren, Euskadiko Zentinela Farmazien Sarearen funtzionamenduari ekin zitzaion ofizialki.

Sareak jardun duen 7 hilabeteetan, zentinela-farmaziek ondorio kaltegarrien susmoen 270 kasu jakinarazi dituzte. Lurraldeka, 170 kasu Gipuzkoakoak dira, 66 Bizkaikoak eta 34 Arabakoak.

270 kasuetatik, 177 (% 65,6) emakumezkoak dira, eta, 139 (% 51,5), 65 urtetik gorakoak. Emaizari dagokionez, 124 kasu (% 45,9) osatu egin ziren, eta 54 (% 20,0) osatze-bidean zeuden jakinarazpena egin zen unean. Kasuen ezaugarri orokorrak 1. taulan deskribatu dira.

270 kasuetan, 464 ondorio kaltegarri daude. Gehien agertzen diren nahasmenduak gastrointestinalak, nerbio-sistemarenak eta nahasmendu orokorrak dira, bai eta medikamentua ematen den tokiko alderazioak ere (1. irudia).

1. taula. Kasuen ezaugarri orokorrak.

	Kasu kopurua (%)
Sexua	
Emakumezkoak	177 (65,6)
Gizonezkoak	93 (34,4)
Adin-taldeak	
> 65 urte	139 (51,5)
Heldua	125 (46,3)
Nerabea	2 (0,7)
Haurra	3 (1,1)
Ezezaguna	1 (0,4)
Larriak	88 (32,6)
Emaizta	
Osatuta	124 (45,9)
Osatze-bidean	54 (20,0)
Osatu gabe	36 (13,3)
Ezezaguna	56 (20,8)

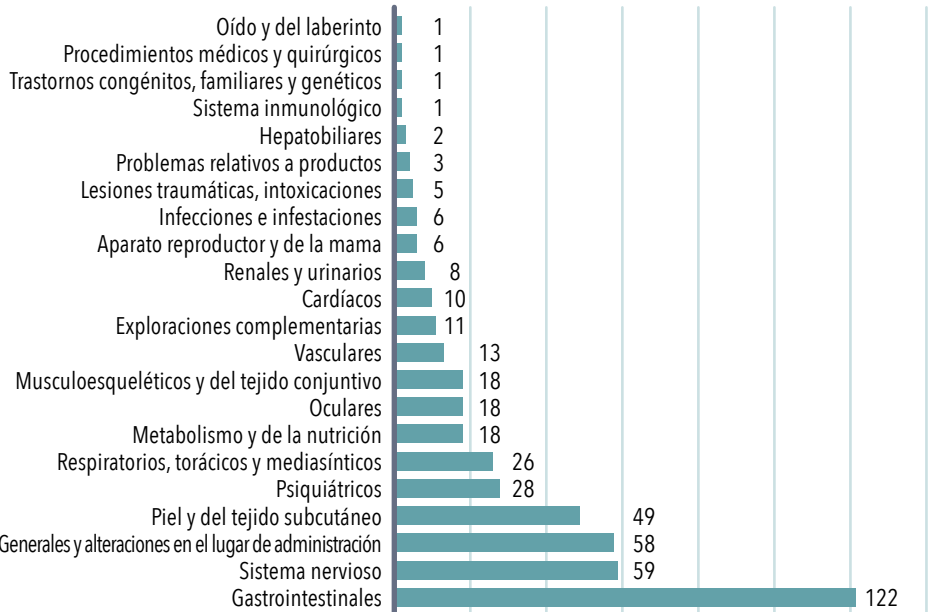
Guztira, 310 farmako susmagarri daude; 80 farmako ATKren N kategorian (nerbio-sistema) sailkatu dira, 68 C kategorian (sistema kardiobaskularra) eta 44 A kategorian (sistema digestiboa eta metabolismoa) (2. taula).

Farmakozainketa-sistemen helburu nagusia da detektatzea ondorio kaltegarri larriak, ezezagunak eta jarraipen gehigarria duten farmakoekin gertatzen direnak. Aztertutako aldian, Sareak honako kasu hauek jakinarazi ditu: 88 kasu larri (% 32,6), farmakoaren eta MKE ezezagunen arteko loturen 45 kasu (% 16,7), eta jarraipen gehigarria duten farmakoekin gertatutako 9 kasu (% 3,3).

2. taula. Inplikaturako farmakoen Sailkapen Sistema Anatomiko, Terapeutiko eta Kimikoaren (ATK) banaketa.

Talde terapeutikoa	Kopurua
Nerbio-sistema (N)	80
Analgesikoak (N02)	32
Psikofarmakoak (N05, N06)	38
Aparatu kardiobaskularra (C)	68
Errenina-angiotentsina sistema (C09)	19
Hipolipemiantek (C10)	21
Aparatu digestiboa eta metabolismoa (A)	44
Antiinfekziosoak, oro har, erabilera sistemikorako (J)	30
Aparatu genitourinarioa eta sexu-hormonak (G)	18
Antineoplasikoak eta immunomodulatzaileak (L)	16
Sistema muskuloeskeletikoa (M)	13
Antiinflamatorioak eta antirreumatikoak (M01)	11
Odola eta organo hematopoietikoak (B)	13
Arnas-sistema (R)	10
Prestakin hormonal sistemikoak, sexu-hormonak izan ezik (H)	9
Zentzumen-organok (S)	4
Dermatologikoak (D)	3
Produktu antiparasitarioak, intsektizidak eta uxagarriak (P)	2
Guztira:	310

Euskadiko Zentinela Farmazien Sarea sortzeak medikamentuen segurtasunaren zaintza areagotzea ahalbidetzen du, farmazialari komunitarioak pazienteengandik hurbil daudelako eta medikamentuak ezagutzen dituztelako.



1. irudia. Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) banaketa organoaren/sistemaren arabera.

Medikamentuei buruzko oharra

Eritema multiformea dupilumabarekin

FARMAKOZAINKETAKO Unitatean, dupilumabi lotutako eritema multiforme baten kasua jaso da.

Kasua

13 urteko neska nerabea da. AP: arrautzari alergia, asma bronkiala, dermatitis atopikoa eta Gravesen gaixotasuna. Ohiko tratamendua: tiamazola 2.5 mg/d. 2024ko azaroan, Gravesen gaixotasunaren egonkortasun klinikoa ikusita, erabaki zen ahotiko immunoterapiari ekitea, dupilumabarekin konbinatuta, arrautzaren proteinekiko desentzibilizatzeko, aurretik omalizumabarekin porrot egin baitzuen. Dupilumaba eman eta 48 ordura, papula eritematoso dianiforme samarrak ditu eskuetan, ukondotan eta belaunetan; flutikasonarekin tratatu dira, eta hobekuntza partziala izan dute.

Hilabete geroago, dupilumabaren bigarren dosia eman zitzaion, eta, 7 egunen buruan, eskugainean eta atzamarretan eritema-papulak agertu zitzaizkion berriro. Papula batzuek erdigune ilunagoa zuten, zeinak itu hasiberriak izan baitzitezkeen. Gainera, antzeko lesioak zituen ukondoetan, belaunetan eta hobi popliteoetan (kokapen horretan, itxura ekzematosoagoa zuten). Lesioen biopsiak dermatitis espongiotikoa eta interfasekoa erakutsi zuten, azaleko infiltrazio inflamatorio kroniko peribaskularrarekin eta C3 depositu granularrarekin mintz basalean. Eredu hori, histologikoki, bat etor liteke eritema multiforme batekin hasierako fase batean. Pazientea diprogentarekin[®] tratatu zuten bi astez, eta sendatu egin zen.

Iruzkina

Dupilumaba giza IgG4 birkonbinatzen duen antigorputz monoklonala da, eta IL-4ren eta IL-13ren seinalizazioa inhibitzen du. Indikatuta dago honako hauek dituzten pazienteentzat: dermatitis atopikoa, asma, sudurreko polipodun errinosinusitis kronikoa, prurigo nodularra, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) eta esofagitis eosinofila.

Elikadura-alergian, dupilumaba soilik erabiltzearen emaitza klinikoak ez dira izan oso esperantzagarriak, baina, bestalde, ahotiko immunoterapiaren lagungarri gisa

badirudi emaitza onak dituela. Zentro antzeko saiakuntza batek ebaluatu zuen ea dupilumabak ahotiko immunoterapiaren eraginkortasuna hobetzen zuen kakahue-teari alergia zioten 148 paziente peditrikotan. Bada, saiakuntza horrek erakutsi zuenaren arabera, dupilumabarekin + ahotiko immunoterapiarekin (n = 84) egindako tratamenduak % 20,2ko igoera eragin zuen (p < 0,05) kakahuete-proteinaren 2044 mg-ko dosi metatua gainditu zuten pazienteen kopuruan, ahotiko immunoterapia soilarekin alderatuta (n = 39) (1).

Dupilumab bidezko ondorio kaltegarri ohikoenak honako hauek dira: nasofaringitis, konjuntibitis, goiko arnasbideetako infekzioak eta injekzio-puntuko erreakzioak. Gainera, larruazaleko erreakzio larriak deskribatu dira, hala nola psoriasis agertu berria, pustulosi exantematiko orokortu akutua, serumaren gaixotasun motako erreakzioa, eritema nodularra eta hipersentikortasun-erreakzioak.

Eritema multiformeari dagokionez, dupilumabaren fitxa teknikoan (2) ez da deskribatzen; hala ere, PubMed[®]-en eginiko bilaketa batean, hiru kasu aurkitu dira.

Lehenengo kasua 34 urteko emakume bat da, dermatitis atopikoarekin. Dupilumab 600 mg-ko lehen dositik 10 ordura, sukarrekin hasi zen. Ondoren, 25 ordura, eritema mingarriak, edematosoak eta anullarrak garatu zituen beheko bi gorputz-adarretan, eta itu-lesio atipiko izatera eboluzionatu zuten, anpoila zentralekin eta eritema marjinalarekin. Histopatologia bateragarria izan zen eritema multiformearen motako erupzioarekin (3).

Bigarren kasua 74 urteko emakume bat da, dermatitis atopikoa eta prurigo nodularra zituena. Dupilumab karga-dosi bat jaso eta egun batzuetara, orban anular polimorfoak eta plakak agertu zitzaizkion eguzkiaren eraginpeko eremuetan aurpegian, buruko ile-larruan, bizkarraren goiko aldean eta toraxaren goiko aldean, zarakar hemorragikodun erosio batzuekin eta inpetigoarekin. Histologikoki bateragarria eritema multiformearekin (4).

Azkenik, hirugarren kasua 5 urteko haur bat da, zeinak asma, arrautzarekiko alergia eta kortikoide topikoekin gaizki kontrolatutako dermatitis atopikoa baititu. Horregatik, tratamendua hasi zuen dupilumab 300mg-rekin, 4 astez. Hirugarren dosiaren ondo-

ren, itu gisako lesio eritematosoak garatu zituen besaurreetan eta enborrean (5).

Hiru kasuak kortikoide sistemikoak erabilia eta dupilumaba kenduta konpondu ziren.

Bestalde, EMaren farmakozainketako datubasean (EudraVigilance), eritema multiformearen 62 kasu daude erregistratuta dupilumabarekin. Kasu guztiak larriak dira. 62 kasu horietatik, 29 emakumeak dira, eta batez besteko adina 38,5 urtekoa da (2-81). 31 kasutan, dupilumaba kendu zitzaion; horietatik, 20 sendatu egin ziren, 3 kasu ez ziren sendatu, eta 11 kasutan ez dago informaziorik.

Idea nagusiak:

- Eritema multiformearen eragile ohikoenak prozesu infekziosoak dira, baina medikamentuak ere tartean egon daitezke.
- Dupilumabarekin lotutako eritema multiformearen kasuak deskribatu dira.
- Garrantzitsua da horrelako kasuak jakinaraztea, dupilumab bidezko ondorio kaltegarri arraroen ezaugarriak zehazten laguntzeko.

Erreferentziak

- Chinthrajah RS, Sindher SB, Nadeau KC, et al. Dupilumab as an Adjunct to Oral Immunotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy. *Allergy*. 2025;80(3):827-842. doi: 10.1111/all.16420
- Dupixent[®] medikamentuaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA) https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
- Long XH, Jiang HS, Lai JD, Liu YH, Wang WL. Erythema multiforme-like drug eruption associated with dupilumab treatment: Report of an unusual case. *Dermatol Ther*. 2022;35(11):e15792. doi: 10.1111/dth.15792
- Lavin L, Chefitz G, Patel D, Baek WK, Khattri S. Severe cutaneous reaction with initiation of dupilumab for atopic dermatitis and prurigo nodularis: An unusual adverse effect. *JAAD Case Rep*. 2024;49:40-43. doi: 10.1016/j.jdc.2024.04.023
- Angirekula A, Lindsay D, Galveston TX. A case of erythema multiforme following dupilumab administration in a pediatric atopic dermatitis patient. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 131, Issue 5, S109. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.323

Transplante ondoko tratamendu immunoezabatzailear i lotutako kardiopatia hipertrofikoa

TAKROLIMUSARI lotutako kardiopatia hipertrofikoaren kasu baten berri eman zaio Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari. Kasu hori farmakozainketako datu-baseetan erregistratu ahal izan zen, Euskadiko Zentinelak Farmazien Sareko langileen jakinarazpen bati esker. Programa hori 2024aren amaieran hasi zen funtzionatzen.

Kasua

70 urteko gizon bat da, eta aurrekari mediko hauek ditu: gibelego transplantea zirrosiagatik -Digestio Zerbitzua jarraipena egiten ari zaio-, biriketako enfisema eta giltzurruneko gaixotasun kronikoa.

Kontsulta egin du 15 eguneko eboluzioa duen disnea progresiboagatik, duela egun batzuetatik lo egitea eragozten dion ortopnearekin. Gainera, toraxaren erdialdean "pisu" sentsazio zehaztugabea adierazi du -ez zaio irradiaziorik egin-. Duela egun batzuetatik hona espektorazioa du, eta, balorazioa egin zaion unean, zurixka izan da. Miaketa fisikoan, edema bi-maleolar arin bat ikusi zaio.

Odol-analitikan, NTproBNPren hazkunde nabarmena izan du: 37.476 pg/mL (erreferentzia-tartea: 0-300 pg/mL) eta toraxeko erradiografian bi sinu kostofrenikoen nerbio-estutzea ikusi da, batez ere eskuinekoarena.

Bihotz-gutxiegitasun kongestiboarekin bateragarriak diren proba osagarrien eta klinikaren aurrean, ospitaleko ingresua erabaki zen, tratamendu sintomatikoa egiteko eta bilakaera zaintzeko.

Ospitaleko ingresuan, tratamendu diuretikoa eman zitzaion, eta ondo erantzun zuen. Horrez gain, erresonantzia magnetiko kardiakoaren bidezko azterketa eskatu zen. Azterketa horretan objektibatu zenez, ezkerreko bentrikulua dilatatuta zegoen, hipertrofia lauso nagusiki septalarekin eta disfuntzio sistoliko larriarekin (eiekzio-frakzioa: % 30). Hainbat proba osagarri egin ziren, eta, proba horiei esker, honako hauek baztertu egin ziren: balbulopatiak, kausa hipertentsiboa, kausa buxatzaileak eta amiloidosia.

Ondorioz, takrolimus bidezko tratamendu immunoezabatzailearekin lotutako balizko kardiopatia hipertrofikoa diagnostikatu zen.

Transplante-mediku espezialistak baloratu ondoren, takrolimusa etetea erabaki zen, eta, alta ematean, kontsultan jarraipena egitea planifikatu zen.

Iruzkina

Kaltzineurinaren inhibitzaileen familiako farmako bat da takrolimusa. Transplante-errefusaren profilaxirako onartutako indikazioa du gibelego, giltzurruneko eta bihotzeko aloinjertoen hartzailerekin, bai eta beste immunoezabatzaile batzuekin egindako tratamenduekiko erresistenteak diren aloinjertoen errefus-gertakarien tratamendurako ere.

Farmakoaren fitxa teknikoan, ondorio kaltegarrien atalaren barruan, bihotzeko nahasmendu hauek sartzen dira maiztasun gutxiko ondorio gisa ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): palpitazioak, bihotz-gutxiegitasuna, kardiomiopatiak, hipertrofia bentrikularra, arritmia suprabentrikularrak, arritmia bentrikularrak eta bihotz-gelditzea (1).

UpToDate® datu-basean, miokardioaren hipertrofia izateko aukera deskribatzen da, eta adierazten da kasu batzuetan itzulgarria izan daitekeela, dosia murriztean edo farmakoa etetean (2).

Takrolimusarekin lotutako hipertrofiaren patogenesia zelula barruko kaltzioaren kontzentrazioaren aldatzearekin lotu da. Takrolimusak blokeatu egiten du FKBPren efektua (FK binding-protein), kaltzio askatzeko kanalaren egoera irekia indartuz (3, 4), eta horrek Ca^{2+} ioien fluxuari eragingo lioke, bihotzeko hipertrofia produzitzeko seinale bat sortuz (5).

Takrolimus bidezko tratamenduan zehar miokardio-pareten lodiera handitu zaien pazienteen kasuak deskribatu dira, kardiopatia hipertrofikoa sortuz (6, 7). Paziente horiek izan ohi duten klinika askotarikoa izan daiteke: sintoma zehaztugabeak (astenia, zorabioa), bai eta bihotz-gutxiegitasun kongestiboaren sintomekin bateragarriak diren seinaleak eta sintomak ere (disnea, ortopnea, takipnea, biriketako edema, hepatomegalia), deskribatutako pazientearen kasuan bezala.

Idea nagusiak:

- Paziente ororen kasuan, oso garrantzitsua da ohiko tratamendua berrikustea, kontsultaren xede diren seinale eta sintomen kausa farmakologikoak identifikatzeko.
- Transplante baten hartzailerekin paziente bereziki konplexuak dira historia farmakologikoari dagokionez, eta transplanteetan espezialista den mediku batek zehatz-mehatz berrikusi behar ditu medikazioan gertatzen diren aldaketak guztiak.

Referencias

1. Takrolimusaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Tacrolimus (systemic): Drug information [Topic 9920 Version 619.0] En: UpToDate® Lexicomp™; 2025. UpToDate, Inc).
3. Jayaraman T, Brillantes AM, Timmerman AP, Fleischer S, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. FK506 binding protein associated with the calcium release channel (ryanodine receptor). J Biol Chem 1992; 267: 9474-9477.
4. Lam E, Martin MM, Timmerman AP, Sabers C, Fleischer S, Lukas T, et al. A novel FK506 binding protein can mediate the immunosuppressive effects of FK506 and is associated with the cardiac ryanodine receptor. J Biol Chem 1995; 270:26511-26522.
5. Atkinson PR, Joubert G, Guiraudon C, Armstrong R, Wall W, Asfar S, et al. Arteritis and increased intracellular calcium as a possible mechanism for tacrolimus-related cardiac toxicity in a pediatric transplant recipient. Transplantation 1997; 64: 773-775.
6. Noda K, Ukichi T, Furuya K, et al. Tacrolimus-induced hypertrophic cardiomyopathy in a patient with dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):2037-2038. doi:10.1093/rheumatology/kex310
7. Liu T, Gao Y, Gao YL, et al. Tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy in an adult cardiac transplant patient. Chin Med J (Engl). 2012;125(7):1352-1354.

Fitxa teknikoak segurtasunagatik eguneratzea.

FAEEB – Farmakozainketako Arriskuen Ebaluazioko Europako Batzordearen gomendioak

SEGURTASUN-seinaleak aintzat hartuta, sendagai jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomendatu baitu Sendagaien Europako Agentziako Farmakozainketako Arriskuen Ebaluaziorako Europako Batzordeak (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa: [PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://prac.europa.eu/prac/recommendations-on-safety-signals/)

Lenvatiniba – Lisi tumoraleko sindromea (LTS)	Lenbatinibak lisi tumoraleko sindromea eragin dezake, eta hilgarria izan daiteke. Arrisku-faktoreen artean daude, besteak beste, tumore-karga handia, lehendik zegoen giltzurrun-narriadura eta deshidratazioa. Pazienteak estu zaindu beharko dira, eta jarraibide klinikoan arabera tratatu, hidratazio profilaktikoa egiteko beharra ebaluatuz.
Afatiniba – Betileak haztea	Betileen hazkunde anormala (begien gainazalean kalteak eragin ditzakeen gaizki orientatutako hazkundera barnean dela).
Mogamulizumaba – Kolitisa	Ohiko ondorio kaltegarri gisa deskribatu da.
Tegafurra, gimeraziloa, oteraziloa – Hiperamonemia	Hiperamonemia kasuak ikusi dira Teysuno® medikamentuarekin. Hori dela eta, gomendatzen da amoniako-mailak neurtzea ageriko kausarik ez duten sintoma neurologikoak dituzten pazienteetan (hala nola ataxia, letargia edo egoera mentalaren aldaketak), eta tratamendu kliniko egokia ezartzea.
Oxitetraziklina klorhidratoa, hidrokortisona azetatoa, B polimixina sulfatoa (belarrietarako edo begietarako tantak/suspentsioa/pomada) – Entzumen-nahasmenduak eta nahasmendu bestibularrak.	Hipoakusia-, gorreria-, tinnitus- eta zorabio-kasuak jakinarazi dira, kanpoko entzumen-hodia blokeatzeagatik, tanta otikoak metatu direlako.
Regorafeniba – Hiperamonemia, entzefalopatia hiperamonemikoa.	Entzefalopatia hiperamonemikoa kasuak ikusi dira regorafenibarekin, baita kasu hilgarriak ere. Hori dela eta, gomendatzen da amoniako-mailak neurtzea ageriko kausarik ez duten sintoma neurologikoak dituzten pazienteetan (hala nola ataxia, letargia edo egoera mentalaren aldaketak), eta tratamendu kliniko egokia ezartzea.

Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoak jakinaratzea

Garrantzitsua da SEOKen susmo GUZTIAK jakinaraztea:	• SEOK LARRIAK* • SEOK EZEZAGUNAK • SEOK TXERTOekin ETA SENDAGAI BIOLOGIKOekin • SEOK, SENDAGAI berriei edo jarraipen gehigarrian daudenekin, zeinak alderantziko triangelu beltz batekin identifikatuta baitaude ▼
Noiz jakinarazi behar da?	Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) baten susmoa dagoenean, ez da inoiz itxaron behar SEOK hori berretsiz jo arte.
Nola jakinarazi behar da?	Zenbait bide dituzte Osakidetza lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko: • Osabide Globaleko "Alertak" atalaren bidez: SEOK jakinarazpenak Osabide Global gunearen bidez • Jakinarazteko formularioaren bidez, Osakidetzaren intranetaren barruan. • AEMSen webguneko formulario elektronikoaren bidez. Zenbait bide dituzte Osakidetzaren saretik kanpo lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko: • AEMSen webguneko formulario elektronikoaren bidez.
	Herritarrek AEMSen webguneko formulario elektronikoaren bidez.

*Zer hartzen da SEOK larritzat? Heriotza eragiten duten egoerak, pazientearen bizitza arriskuan jartzen dutenak, ospitaleratzea eragiten edo luzatzen dutenak, lanerako edo eskolarako ezintasuna eragiten dutenak, sortzetiko akatsak eragiten dituztenak edo klinikoki garrantzitsuak direnak.

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu txartelak betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu

Farmakozainketako Unitateari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat García
Rita Nogueiras
Buletin hau idazten EHUKo Osasun Publikoko
Masterreko ikaslea Jagoba Aranda Andreeva
lagundu du.

Lege-gordailua BI-2154-07



Osakidetza

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de farmacia

- Boletín de la Red de Farmacias Centinela de Euskadi nº 1



Boletín Red de Farmacias Centinela de Euskadi

N.º 1 - Noviembre 2025



Sumario

- Introducción
- Formación al personal que compone la Red de Farmacias Centinela de Euskadi
- Balance del primer año de funcionamiento de la red
- Casos clínicos de interés identificados

Introducción

El 10 de junio de 2024 se firmó el acuerdo de colaboración entre la Administración General de la Comunidad Autónoma de Euskadi y los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Araba, Bizkaia y Gipuzkoa para la implantación y desarrollo de una Red de Farmacias Centinela en Euskadi.

La farmacia comunitaria es un centro de atención próximo al paciente y a las necesidades relacionadas con medicamentos que puedan tener, mayoritariamente procesos de baja complejidad. Además, el farmacéutico comunitario, con una amplia formación en farmacología, farmacoterapia, y atención farmacéutica, es experto en medicamentos y en su uso. A menudo, es la última persona que un paciente ve o consulta antes de tomar un medicamento. En Euskadi se ha impulsado la creación de un modelo de farmacia comunitaria integrado en los sistemas sanitarios donde el farmacéutico comunitario juega un importante papel en la gestión de la terapia farmacológica, el apoyo a la adherencia e intervenciones sanitarias preventivas.

Una de las limitaciones de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas de medicamentos (RAM) es la infranotificación, incluso por parte de los farmacéuticos comunitarios. Las razones de las bajas tasas

de notificación por los farmacéuticos comunitarios no son fáciles de identificar. Los autores de un estudio llevado a cabo en Gales describen como principales obstáculos: presiones de tiempo, no identificar reacciones adversas notificables, dificultad para identificar el fármaco causante, falta de confianza a la hora de notificar y saber cómo notificar las RAM (1).

Además, dado el enorme volumen de prescripción ambulatoria, existe la necesidad de implantar estrategias proactivas, rentables y centradas en el paciente para detectar RAM de manera sistemática y eficiente.

Por lo tanto, el objetivo de la creación de Farmacias Centinela radica en la necesidad de fortalecer el sistema ya existente de notificación de RAM y promover o colaborar en la realización de estudios farmacoepidemiológicos con la farmacia comunitaria.

En esta Red se han integrado 45 farmacias repartidas por todo el territorio (22 en la provincia de Bizkaia, 15 en Gipuzkoa y 8 en Araba), hecho que ha garantizado una cobertura representativa.

Con el objetivo de ayudar a identificar si los signos o síntomas consultados por el paciente están relacionados con un fármaco, en la tabla 1 se incluye una propuesta de preguntas extraídas de un artículo de Salazar *et al.* (2).

Tabla 1. Cinco elementos claves para la identificación de RAM (adaptada de Salazar A *et al.*).

Establecer una secuencia temporal	• ¿Cuándo comenzó a tomar este medicamento? • ¿Ha notado algún problema nuevo desde que empezó a tomarlo? • ¿Ha notado estos problemas después de tomar cada dosis? • ¿Cree que este problema está relacionado con este nuevo medicamento y por qué?
Confirmar la ausencia de síntomas previos	• ¿Es la primera vez que experimenta estos problemas?
Evaluación sobre la retirada del medicamento	• ¿Estos problemas le impidieron tomar alguna dosis del medicamento? • ¿Qué sucedió cuando dejó de tomar este medicamento? • ¿Intentó volver a tomar este medicamento y notó que los síntomas reaparecieron al reanudarlo?
Evaluar la existencia de causas alternativas	• Después de comenzar a tomar este medicamento, ¿Ha comenzado a tomar otros medicamentos nuevos o productos de venta libre?
Determinar la consistencia con los efectos farmacológicos del medicamento	• El farmacéutico revisará la farmacología y los efectos adversos conocidos y más raros asociados con el medicamento.

Formación al personal que compone la Red de Farmacias Centinelas de Euskadi

En octubre de 2024 se llevó a cabo una formación dirigida al personal farmacéutico comunitario que fue seleccionado para conformar la Red de Farmacias Centinela de Euskadi.

El profesorado del curso se encontraba compuesto por el personal de la Unidad de Farmacovigilancia de País Vasco.

Los objetivos específicos planteados en esta formación eran los siguientes:

- Actualizar los conocimientos sobre conceptos de farmacovigilancia del personal farmacéutico comunitario que integra la Red de Farmacias Centinela de Euskadi.
- Conocer el funcionamiento del programa de notificación espontánea, sus ventajas y limitaciones.
- Conocer el funcionamiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en lo relacionado con la vigilancia de la seguridad de medicamentos.
- Revisar los tipos de estudios más habitualmente empleados en Farmacoepidemiología.
- Realizar casos clínicos con el fin de poner en práctica los conocimientos adquiridos.
- Utilizar en la práctica diaria la plataforma de notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Todo ello con la intención de fomentar la notificación de las sospechas de RAM de las que el personal farmacéutico tenga conocimiento en el ejercicio de su profesión con la finalidad de mantener un sistema de alerta ante posibles problemas provocados por el uso de medicamentos.

Para la impartición del curso, se planteó una combinación de metodología expositiva y aprendizaje basado en casos mediante seminarios realizados de manera telemática a través de la plataforma Go To Webinar™. La duración total del curso fue de 7 horas lectivas.

Una vez concluido el curso, se realizó la evaluación del alumnado mediante la realización de varios casos clínicos prácticos y un cuestionario final.

Un total de 89 farmacéuticos/as superaron esta formación, que ha sido acreditada con 1.3 créditos por el Consejo Vasco de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias.

En el momento de redacción de este boletín, está prevista la realización de una nueva edición del curso destinada a personal farmacéutico de las nuevas farmacias comunitarias que se incorporarán a la Red.

Balance del primer año de funcionamiento de la red

Durante el primer año de funcionamiento de la Red, las Farmacias Centinela han notificado 356 casos de sospechas de reacciones adversas. Por territorios, 218 casos procedían de Gipuzkoa, 90 de Bizkaia y 48 de Araba.

De los 356 casos, 233 (65,4%) eran de sexo femenino y 187 (52,5%) eran mayores de 65 años. En cuanto al desenlace, 167 (46,9%) casos se habían recuperado. Las características generales de los casos se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Características generales de los casos

N.º de casos (%)	
356	
SEXO	
Femenino	233 (65,4)
Masculino	123 (34,6)
GRUPO DE EDAD	
> 65 años	187 (52,5)
Adulto	162 (45,5)
Niño	3 (0,8)
Adolescente	2 (0,6)
Lactante	1 (0,3)
Desconocido	1 (0,3)
GRAVES	104 (29,2)
DESENLACE	
Recuperado	167 (46,9)
En recuperación	71 (19,9)
No recuperado	39 (11,0)
Desconocido	79 (22,2)

Los 356 casos incluyen 610 reacciones adversas. Los trastornos más frecuentemente implicados eran gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso y trastornos generales y locales (Figura 1).

En total hubo 405 fármacos sospechosos implicados en 610 RAM; 107 fármacos se clasificaron en la categoría N (Sistema Nervioso) del ATC, 88 en la categoría C (Sistema cardiovascular) y 58 en la categoría A (Sistema digestivo y metabolismo) (tabla 3).

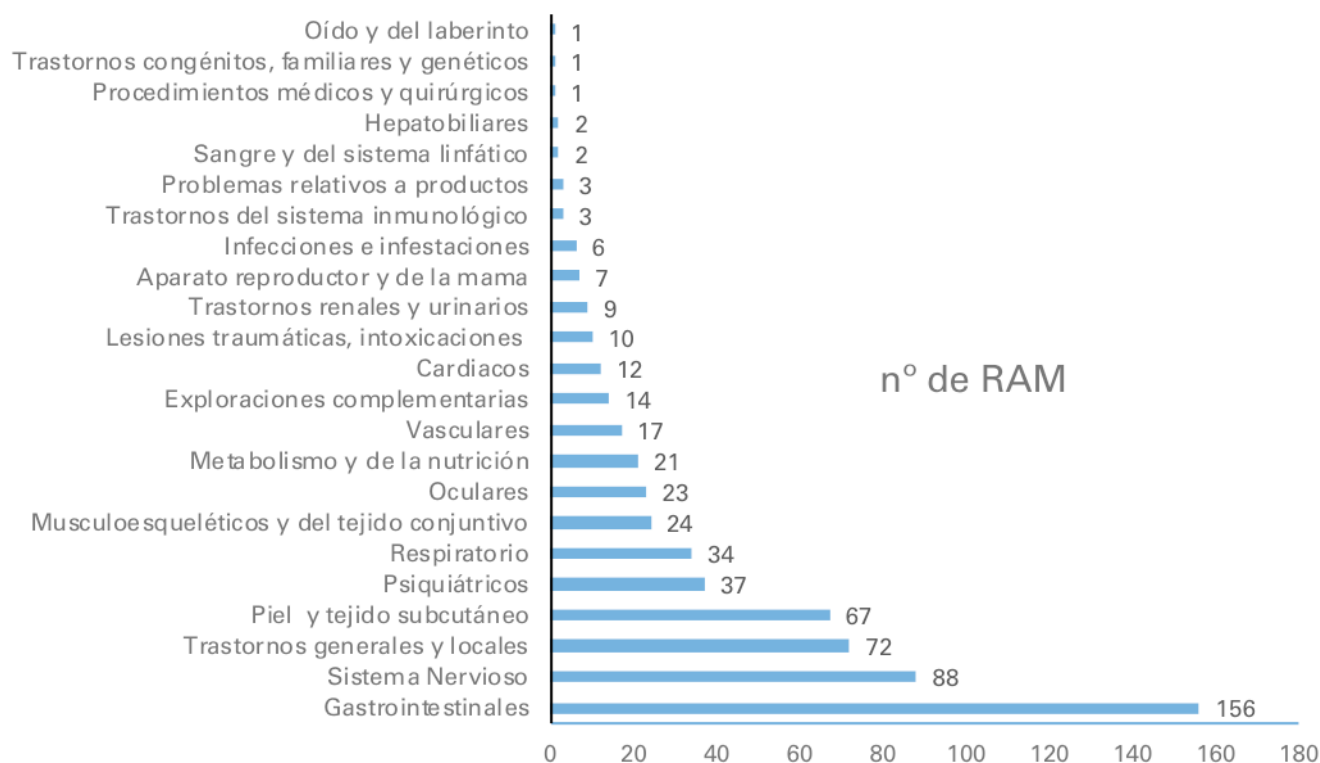


Figura 1. Distribución de las RAM por Órgano/Sistema

Tabla 3. Distribución de los fármacos implicados atendiendo al Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)

Grupo terapéutico	N.º
Sistema nervioso (N)	107
Aparato Cardiovascular (C)	88
Aparato Digestivo y metabolismo(A)	58
Antiinfecciosos en general para uso sistémico (J)	40
Aparato genitourinario y hormonas sexuales (G)	20
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	16
Sistema musculoesquelético (M)	15
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	15
Sistema respiratorio (R)	15
Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales(H)	10
Órganos de los sentidos (S)	9
Dermatológicos (D)	6
Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes (P)	3
Otros	3
Total	405

Los fármacos más frecuentemente notificados se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Fármacos más frecuentemente implicados en los casos notificados

	N.º de casos
Metformina	16
Tramadol/paracetamol	15
Semaglutida	13
Rosuvastatina	11
Levofloxacino	10
Pregabalina	8
Mirtazapina	7
Atorvastatina	7
Amlodipino	6
Metotrexato	5
Quetiapina	5
Tirzepatida	3

Los objetivos principales de los sistemas de farmacovigilancia son la detección de reacciones adversas graves, desconocidas y aquellas que se producen con fármacos sujetos a seguimiento adicional. Durante el periodo analizado, la Red ha notificado 104 (29,2%) casos graves, 52 (14,8%) casos de asociaciones fármaco-RAM desconocidas y 16 casos en los que estaban involucrados fármacos de seguimiento adicional.

Casos clínicos de interés identificados

A continuación, se describen algunos casos de interés, bien por su gravedad o por tratarse de una reacción adversa desconocida, identificados por farmacéuticos/as de la Red de Farmacias Centinela.

Atogepant e insomnio

Se trata de una mujer de 41 años con antecedentes de asma, fibromialgia, trastorno de ánimo y migrañas recurrentes. En abril/2025 inicia tratamiento con atogepant 60mg/día (en la cena). En julio/2025 refiere insomnio por lo que el médico le recomienda tomar el Atogepant por la mañana. A fecha de 17/09/2025 la paciente continua con el atogepant y no vuelve a referir insomnio.

Comentario. El insomnio no se describe en la ficha técnica del atogepant. Sin embargo, en la base datos de farmacovigilancia europea (EudraVigilance) hay recogidos 35 casos. Además, un estudio lleva a cabo en la base de datos FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) encontró una posible señal de insomnio con atogepant. Los autores plantean la hipótesis que las reacciones adversas asociadas con la alteración del sueño con este fármaco, podrían estar relacionados con los efectos neuro-moduladores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la señalización glutamatérgica que afecta la sensibilización central (3).

Sulfasalazina y Síndrome DRESS

Mujer de 40 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocólica para lo que recibió inicialmente tratamiento con azatioprina y adalimumab, que fueron suspendidos por mala adherencia. Tras ello, se prescribe ustekinumab pero, debido a aparición de artralgias, se suspende. Se decide iniciar posteriormente sulfasalazina 500 mg cada 24 horas en dosis ascendente hasta 1 g cada 12 horas.

Pasados 14 días del inicio del tratamiento, la paciente refiere aparición de fiebre y, posteriormente lesiones eritematosas cutáneas por todo el cuerpo y edema facial.

Se le administra tratamiento con corticoides parenterales, pero ante no mejoría del cuadro, es ingresada para estudio. Durante el ingreso se le prescribe tratamiento con corticoides y antihistamínicos con evolución favorable con desaparición de las lesiones cutáneas y descenso del edema facial. Es valorada por Dermatología que etiqueta el cuadro de exantema morbiliforme-toxicodermia tipo DRESS en probable relación con sulfasalazina.

Comentario. La sulfasalazina se ha asociado con la aparición de diferentes trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, como eritema, exantema, púrpura, edema periorbital y reacciones cutáneas graves incluidas la necrólisis epidérmica tóxica, el síndrome de Stevens-Johnson y el DRESS (4).

El DRESS es una reacción adversa grave caracterizada por una erupción cutánea extensa asociada a afectación orgánica, linfadenopatía, eosinofilia y linfocitosis atípica. El periodo de latencia entre el inicio de la toma del fármaco y la aparición de la clínica suele ser de entre 2-8 sema-

nas. El riesgo de DRESS varía dependiendo del fármaco (5). Entre los medicamentos considerados de alto riesgo (asociados aproximadamente con el 75% de casos) se encuentran el alopurinol, los antiepilépticos aromáticos (ejemplos: carbamazepina, fenitoína, lamotrigina), la vancomicina (6), los antibacterianos que contienen sulfonamida (como sulfasalazina y trimetoprima-sulfametoxazol) o los agentes antituberculosos (rifampicina, etambutol, isoniazida, pirazinamida) (7).

Silodosina y síndrome del iris flácido

Hombre de 72 años con hipertrofia benigna de próstata (HBP), motivo por el cual se le prescribe tratamiento con silodosina 8 mg cada 24 horas en mayo del 2023. De manera incidental, en contexto de una cirugía programada de cataratas en 2025 se evidencia que presenta mala midriasis e iris con tendencia a herniación. La intervención quirúrgica sucede sin incidencias.

Comentario. En la ficha técnica del fármaco se incluye la posibilidad de aparición del conocido como síndrome intraoperatorio del iris flácido (IFIS, del inglés intraoperative floppy iris syndrome) (8). Esta entidad se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes que se encuentran en tratamiento (o que han recibido previamente tratamiento) con antagonistas del receptor adrenérgico alfa 1.

El IFIS es un evento médicamente significativo, caracterizado por un abombamiento y prolapso del iris y una miosis pupilar progresiva, que puede incrementar las complicaciones asociadas a una cirugía de cataratas. Aunque inicialmente este síndrome se asoció con el uso de tamsulosina en la HBP, con los años se ha observado también en relación con otros agentes farmacológicos (9-10).

Es por ello que, en caso de programación de una intervención de cataratas, no se recomienda iniciar tratamiento con silodosina y, para aquellos pacientes que ya tienen en su tratamiento habitual algún antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1, lo recomendable es realizar una evaluación preoperatoria oftalmológica e interrumpir estos fármacos desde 1-2 semanas antes de la intervención.

Referencias

1. Hughes ML, Weiss M. Adverse drug reaction reporting by community pharmacists-The barriers and facilitators. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(12):1552-1559. doi:10.1002/pds.4800.
2. Salazar A, Amato MG, Shah SN, et al. Pharmacists' role in detection and evaluation of adverse drug reactions: Developing proactive systems for pharmacosurveillance. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80(4):207-214. doi:10.1093/ajhp/zxac325.
3. Song Q. Adverse events associated with gepants: a pharmacovigilance analysis based on the FDA adverse event reporting system. *J Headache Pain.* 2025;26(1):147. Published 2025 Jun 23. doi:10.1186/s10194-025-02091-3
4. Ficha técnica de sulfasalazina. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

5. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-1080. doi:10.1111/bjd.12501
6. Lam BD, Miller MM, Sutton AV, Peng D, Crew AB. Vancomycin and DRESS: A retrospective chart review of 32 cases in Los Angeles, California. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):973-975. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.041
7. Coster A, Aerts O, Herman A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome caused by first-line antituberculosis drugs: Two case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis.* 2019;81(5):325-331. doi:10.1111/cod.13296
8. Ficha técnica de silodosina. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Chatterjee S, Agrawal D. Silodosin-associated intraoperative floppy iris syndrome. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(6):538-539. doi:10.4103/ijo.IJO_704_16
10. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:664-73

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM	• RAM GRAVES* • RAM DESCONOCIDAS • RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS • RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼
¿Cuándo se notifica?	En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada
¿Cómo notificar?	• A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS

*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

Unidad de Farmacovigilancia



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial

Montserrat García García (Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco)
 Rita Nogueiras Álvarez (Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco)
 Naiara Bidaburu Ugarte (Dirección de Farmacia/Departamento de Salud)
 Alaitz Zubizarreta Aizpurua (Dirección de Farmacia/Departamento de Salud)
 María José Díaz Gutiérrez (COF Bizkaia)
 Amaia Malet Larrea (COF Gipuzkoa)
 Julene Allende Guerricabeitia (COF Araba)



Buletina Euskadiko Zentinela-Farmazien Sarea

1. zk. - 2025eko azaroa



Aurkibidea

- Sarrera
- Euskadiko Zentinela-farmazien Sarea osatzen duten langileentzako prestakuntza
- Sarearen lehenengo funtzionamendu-urtearen balantzea
- Identifikatutako intereseko kasu klinikoak

Sarrera

2024ko ekainaren 10ean, Euskal Autonomia Erkidego-ko Administrazio Orokorraren eta Arabako, Bizkaiko eta Gipuzkoako farmazialarien elkargo ofizialen arteko lankidetza-hitzarmena sinatu zen, Euskadin Zentinela Farmazien Sarea ezartzeko eta garatzeko.

Farmazia komunitarioa arreta-zentro bat da, eta hurbiletik artatzen ditu pazienteak eta konplexutasun txiki-ko prozesuak izan ditzaketen medikamentuekin lotutako beharrak. Gainera, farmazialari komunitarioa aditua da medikamentuetan eta horien erabileran, prestakuntza zabala baitu farmakologian, farmakoterapian eta farmazia-arretan. Askotan, paziente batek medikamentu bat hartu aurretik ikusten edo kontsultatzen duen azken pertsona da. EAEn, sistema sanitarioetan integratutako farmazia komunitarioaren eredia sortzea bultzatu da. Eredu horretan, farmazialari komunitarioak zeregin garrantzitsua du terapia farmakologikoaren kudeaketan, tratamendua betetzen laguntzean eta prebentzioko esku-hartze sanitarioetan.

Medikamentuen kontrako erreakzioen (MKE) susmoen bat-bateko jakinarazpenak dituen mugetako bat infirmitasunak da, baita farmazialari komunitarioen aldetik

ere. Identifikatzeko zailak dira farmazialari komunitarioek jakinarazpen-tasa txikiak izatearen arrazoiak. Galesen burututako azterlan baten egileek honako hauek azaltzen dituzte oztupo nagusi gisa: denbora-presioak, jakinaraz daitezkeen kontrako erreakzioak ez identifikatzea, farmako eragilea identifikatzeko zailtasuna, edo konfiantza-falta MKEak jakinarazteko orduan eta nola jakinarazi behar diren jakiteko orduan (1).

Gainera, preskripzio anbulatorioaren bolumen handia dela eta, estrategia proaktiboak, errentagarriak eta pazientearengan zentratuta daudenak ezarri behar dira, MKEak sistematikoki eta modu efizientean detektatzeko.

Beraz, zentinela-farmaziak sortzearen helburua da MKEak jakinarazteko sistema indartzea eta farmazia komunitarioarekin azterketa farmakoepidemiologikoak egiten laguntzea edo jarduera hori sustatzea.

Sare horretan, 45 farmazia sartu dira, lurralde osoan banatuta (22 Bizkaian, 15 Gipuzkoan eta 8 Araban), eta horrek estaldura esanguratsua bermatu du.

Pazienteak kontsultatutako seinaleak edo sintomak farmako batekin lotuta dauden identifikatzen laguntzeko, 1. taulan zenbait galdera jaso dira, Salazar Ak eta beste batzuek proposatuta (2).

1. taula. MKEak identifikatzeko funtsezko bost elementu (Salazar Ak eta beste batzuek eginiko lanetik egokituta)

Denbora-sekuentzia bat ezartzea	• Noiz hasi zinen medikamentu hau hartzen? • Arazo berririk nabaritu al duzu hartzen hasi zinenetik? • Arazo horiek dosi bakoitza hartu ondoren nabaritu al dituzu? • Zure ustez, arazo hori medikamentu berri honekin lotuta al dago? Eta zergatik?
Aldez aurretiko sintomarik egon ez dela konfirmatzea	• Arazo horiek izan dituzun lehen aldia al da?
Medikamentua kentzeari buruzko ebaluazioa	• Arazo horiek medikamentuaren dosiren bat hartzea eragotzi zizuten? • Zer gertatu zen medikamentu hori hartzeari utzi zenionean? • Medikamentu hau berriz hartzen saiatu zinen, eta nabaritu zenuen sintomak berriz agertu zirela?
Beste kausa batzuk egon ote daitezkeen ebaluatzea	• Medikamentu hau hartzen hasi ondoren, beste medikamentu berri batzuk edo salmenta libreko produktuak hartzen hasi al zara?
Medikamentuaren efektu farmakologikoekiko kontsistentzia zehaztea	• Farmazialariak medikamentuarekin lotutako ondorio kaltegarri ezagunak eta bakanenak eta farmakologia berrikusiko ditu.

Euskadiko Zentinelan-farmazien Sarea osatzen duten langileentzako prestakuntza

2024ko urrian, prestakuntza eman zitzaion Euskadiko Zentinelan Farmazien Sarea osatzeko hautatu ziren farmazialari komunitarioei.

Ikastaroko irakasleak Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateko langileak izan ziren.

Prestakuntza horretan, honako helburu espezifiko hauek planteatu ziren:

- Euskadiko Zentinelan Farmazien Sarea osatzen duten farmazialari komunitarioen farmakozainketa-kontzeptuei buruzko ezagutzak eguneratzea.
- Bat-bateko jakinarazpenaren programaren funtzionamendua, abantailak eta mugak ezagutzea.
- Medikamentuen eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren eta Medikamentuen Europako Agentziaren funtzionamendua ezagutzea, medikamentuen segurtasuna zaintzeari dagokionez.
- Farmakoepidemiologian gehien erabiltzen diren azterketa motak berrikustea.
- Kasu klinikoak egitea, eskuratutako ezagutzak praktikan jartzeko.
- Eguneroko praktikan, medikamentuen kontrako erreakzioak (MKE) jakinarazteko plataforma erabiltzea.

Horren guztiaren helburua da farmazialariak beren lanbidean ezagutzen dituzten MKEen susmoen jakinarazpena sustatzea, medikamentuen erabilerak eragin ditzakeen arazoen aurrean alerta-sistema bat mantentzeko.

Ikastaroa emateko, azalpen- eta ikaskuntza-metodologia konbinatzea planteatu zen, Go To Webinar™ plataformaren bidez telematikoki egindako mintegien bidez. Ikastaroak 7 irakastordu iraun zuen guztira.

Ikastaroa amaitu ondoren, ikasleak ebaluatu ziren, zenbait kasu kliniko praktiko eta amaierako galdetegi bat eginez.

Guztira 89 farmazialarik gainditu zuten Lanbide Sanitarioen Etengabeko Prestakuntzako Euskal Kontseiluak 1.3 krediturekin akreditatutako prestakuntza hori.

Buletin hau idazteko unean, aurreikusita dago Sarean sartuko diren farmazia komunitario berrietako farmazialari zuzendutako ikastaroaren beste edizio bat egitea.

Sarearen lehenengo funtzionamendu-urtearen balantzea

Sareak jardun duen lehenengo urtean, zentinelan-farmaziek ondorio kaltegarrien susmoen 356 kasu jakinarazi dituzte. Lurrealdean, 218 kasu Gipuzkoakoak dira, 90 Bizkaikoak eta 48 Arabakoak.

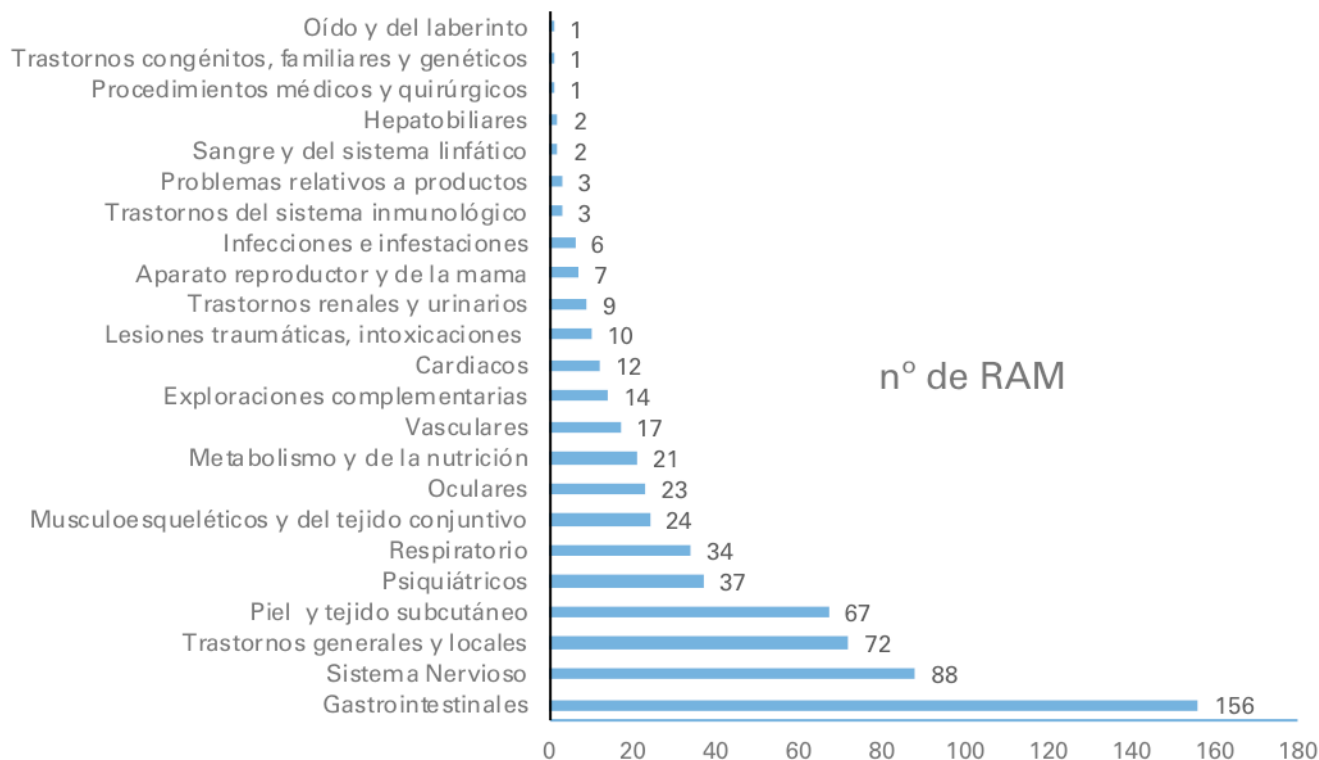
356 kasuetatik, 233 (% 65,4) emakumezkoak dira, eta, 187 (% 52,5), 65 urtetik gorakoak. Emaizari dagokionez, 167 kasu (% 46,9) osatu egin ziren. Kasuen ezaugarri orokorrak 2. taulan deskribatu dira.

2. taula. Kasuen ezaugarri orokorrak

Kasu kopurua (%)	
356	
SEXUA	
Emakumezkoak	233 (65,4)
Gizonezkoak	123 (34,6)
ADIN-TALDEAK	
> 65 urte	187 (52,5)
Heldua	162 (45,5)
Haurra	3 (0,8)
Nerabea	2 (0,6)
Bularreko haurra	1 (0,3)
Ezezaguna	1 (0,3)
LARRIAK	104 (29,2)
EMAITZA	
Osatuta	167 (46,9)
Osatze-bidean	71 (19,9)
Osatu gabe	39 (11,0)
Ezezaguna	79 (22,2)

356 kasuetan, 610 ondorio kaltegarri daude. Gehien agertzen diren nahasmenduak gastrointestinalak, nerbio-sistemarenak eta nahasmendu orokorrak eta lokalak dira (1. irudia).

Guztira, 610 MKEtan inplikaturako 405 farmako susmagarri daude; 107 farmako ATKren N kategorian (nerbio-sistema) sailkatu dira, 88 C kategorian (sistema kardiobaskularra) eta 58 A kategorian (sistema digestiboa eta metabolismoa) (3. taula).



1. irudia. Medikamentuen kontrako erreakzioen (MKE) banaketa organoaren/sistemaren arabera

3. taula. Inplikaturako farmakoen Sailkapen Sistema Anatomiko, Terapeutiko eta Kimikoaren (ATK) banaketa

Talde terapeutikoa	Kopurua
Nerbio-sistema (N)	107
Aparatu kardiobaskularra (C)	88
Aparatu digestiboa eta metabolismoa (A)	58
Antiinfekziosoak, oro har, erabilera sistemikorako (J)	40
Aparatu genitourinarioa eta sexu-hormonak (G)	20
Antineoplasikoak eta immunomodulatuzaileak (L)	16
Sistema muskuloeskeletikoa (M)	15
Odola eta organo hematopoietikoa (B)	15
Arnas-sistema (R)	15
Prestakin hormonal sistemikoak, sexu-hormonak izan ezik (H)	10
Zentzumena-organok (S)	9
Dermatologikoak (D)	6
Produktu antiparasitarioak, intsektizidak eta uxagarriak (P)	3
Bestelakoak	3
Guztira	405

4. taula. Jakinarazitako kasuetan gehien inplikaturako farmakoak

	Kasu kopurua
Metformina	16
Tramadola / parasetamola	15
Semaglutida	13
Rosuvastatina	11
Lebofloxazina	10
Pregabalina	8
Mirtazapina	7
Atorvastatina	7
Amlodipina	6
Metotrexatoa	5
Ketiapina	5
Tirzepatida	3

Farmakozainketa-sistemen helburu nagusia da detektatzea ondorio kaltegarri larriak, ezezagunak eta jarraipen gehigarria duten farmakoekin gertatzen direnak. Aztertutako aldirian, Sareak honako kasu hauek jakinarazi ditu: 104 kasu larri (% 29,2), farmakoaren eta MKE ezezagunen arteko loturen 52 kasu (% 14,8), eta jarraipen gehigarria duten farmakoekin gertatutako 16 kasu.

Gehien jakinarazitako farmakoak 4. taulan azaltzen dira.

Identifikatutako intereseko kasu klinikoak

Jarraian, Zentinelaren Farmazien Sareko farmazialariek identifikatu dituzten intereseko kasu batzuk deskribatzen dira, bai larritasunagatik, bai ondorio kaltegarri ezezaguna izateagatik.

Atogepanta eta insomnia

41 urteko emakume bat da, honako hauen aurrekariak dituen: asma, fibromialgia, gogo-aldartearen nahasmendua eta migraina errepikatuak. 2025eko apirilean, tratamendua hasi zuen atogepantarekin (60 mg/egun), afarian. 2025eko uztailan, insomnia zuela adierazi zuen, eta medikuak atogepanta goizez hartzea gomendatu zion. 2025/09/17an, pazienteak atogepantarekin jarraitzen zuen, eta ez zuen berriro insomniorik zuenik adierazi.

Iruzkina. Insomnia ez da azaltzen atogepantaren fitxa teknikoan. Hala ere, Europako farmakozainketako datu-basean (EudraVigilance) 35 kasu daude jasota. Gainera, FAERS datu-basean (*FDA Adverse Event Reporting System*) eginiko azterketa batek atogepantarekin lotutako insomnio-seinale posible bat aurkitu zuen. Egileek planteatutako hipotesiaren arabera, farmako horren eraginez loaren alterazioarekin lotutako ondorio kaltegarriek zerikusia izan dezakete honako hauekin: kaltitoninaren genearekin (CGRP) lotutako peptidoaren efektu neuromodulatzaileak sentsibilizazio zentralari eragiten dioten seinale glutamatergikoetan (3).

Sulfasalazina eta DRESS sindromea

40 urteko emakumea, Crohn ileokolikoaren gaixotasuna diagnostikatu duena; horretarako, azatioprina eta adalimumab bidezko tratamendua jaso zuen hasieran, baina, tratamenduarekiko atxikidura txarragatik, eten egin zitzaizkion. Horren ondoren, ustekinumab preskribatu zioten, baina tratamendu hori eten egin zioten, artralgiak agertu zitzaizkiolako. Ondoren, sulfasalazina (500 mg 24 orduan behin) tratamendua hasia erabaki zen, goranzko dosian, 12 orduan behin 1 g-ra arte.

Tratamendua hasi eta 14 egunera, pazienteak adierazi zuen sukarra zuela, eta, ondoren, larruazaleko lesio eritematosoak gorputz osoan, eta aurpegiko edema.

Tratamendua eman zitzaion kortikoide parenteraletan, baina, koadroak hobera egin ez zuenez, ospitaleratu egin zuten, aztertzeko. Ospitaleratuta zegoen bitartean, kortikoide eta antihistaminiko bidezko tratamendua preskribatu zioten. Tratamendu horren ondorioz, bilakaera positiboa izan zuen, larruazaleko lesioak desagertu egin zitzaizkion, eta aurpegiko edema txikitu egin zitzaion. Dermatologiak baloratu zuen, eta koadro hau etiketatu zuen: DRESS motako exantema morbiliformea-toxikodermia, zeina sulfasalazinarekin lotuta egon baitaiteke.

Iruzkina. Sulfasalazina larruazalaren eta larruazalpeko ehunaren zenbait nahasmendu agertzearekin lotu izan da, hala nola eritema, exantema, purpura, edema periorbitala eta larruazaleko erreakzio larriak, barnean direla nekrolisi epidermiko toxikoa, Stevens-Johnson-en sindromea eta DRESS sindromea (4).

DRESS sindromea ondorio kaltegarri larria da, eta ezaugarri hauek ditu: larruazaleko erupzio zabala, erasan or-

ganikoarekin, limfadenopatiarekin, eosinofiliarekin eta linfositosi atipikoarekin lotua. Farmakoa hartzen hasten denetik klinika agertu arteko latentzia-aldia 2-8 aste bitartekoa izaten da. DRESS sindromearen arriskua farmakoaren arabera aldatzen da (5). Arrisku handikotzat jotako medikamentuen artean (kasuen % 75ekin lotuta, gutxi gorabehera), honako hauek daude: alopurinola, antiepileptiko aromatikoak (adibidez: karbamazepina, fenitoina, lamotrigina), bankomizina (6), sulfonamida duten bakterio-kontrakoak (sulfasalazina eta trimetoprima-sulfametoxazola, esaterako) edo tuberkulosiaren kontrako agenteak (erri-fanpizina, etanbutola, isoniazida, pirazinamida) (7).

Silodosina eta iris malguaren sindromea

72 urteko gizona, prostatako hipertrofia onbera (PHO) duena; horregatik, silodosina bidezko tratamendua (8 mg 24 orduan behin) preskribatu zioten 2023ko maiatzetan. Ezustean, katarata-kirurgia programatu baten testuinguruan, 2025ean, konturatu ziren hernia izateko joeradun irisa eta midriasi gaiztoa zituela. Ebakuntza kirurgikoan ez zen gorabeherarik izan.

Iruzkina. Farmakoaren fitxa teknikoan jasotzen da iris malguaren ebakuntza barneko sindromea (IFIS, ingelesezko *intraoperative floppy iris syndrome*) agertzeko aukera (8). Hori ikusi izan da kataraten kirurgian, alfa 1 hartzaile adrenergikoaren antagonistekin tratamenduan dauden (edo aldeztu aurretik tratamendu hori jaso duten) paziente batzuetan.

IFIS sindromea gertakari medikoki esanguratsua da, eta ezaugarri hauek ditu: irisaren sabeldura eta prolapsioa eta begi-ninien miosi progresiboa, zeinak katarata-kirurgiari lotutako konplikazioak areagotu baititzake. Hasiera batean, prostatako hipertrofia onberan (PHO) tamsulosina erabiltzearekin lotu zen sindrome hori; hala ere, urteekin beste agente farmakologiko batzuekin lotuta ere ikusi da (9-10).

Hori dela eta, katarata-interbentzio bat programatuz gero, ez da gomendatzen silodosina-tratamendua hasia, eta, ohiko tratamenduan alfa 1 hartzaile adrenergikoaren antagonistaren bat duten pazienteen kasuan, gomendatzen da ebakuntza aurreko ebaluazio oftalmologikoa egitea eta farmako horiek ebakuntza baino 1-2 aste lehenagotik etetea.

Erreferentziak

1. Hughes ML, Weiss M. Adverse drug reaction reporting by community pharmacists-The barriers and facilitators. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(12):1552-1559. doi:10.1002/pds.4800.
2. Salazar A, Amato MG, Shah SN, et al. Pharmacists' role in detection and evaluation of adverse drug reactions: Developing proactive systems for pharmacosurveillance. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80(4):207-214. doi:10.1093/ajhp/zxac325.
3. Song Q. Adverse events associated with gepants: a pharmacovigilance analysis based on the FDA adverse event reporting system. *J Headache Pain.* 2025;26(1):147. Published 2025 Jun 23. doi:10.1186/s10194-025-02091-3
4. Sulfasalazinaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Li-

neako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

5. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-1080. doi:10.1111/bjd.12501
6. Lam BD, Miller MM, Sutton AV, Peng D, Crew AB. Vancomycin and DRESS: A retrospective chart review of 32 cases in Los Angeles, California. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):973-975. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.041
7. Coster A, Aerts O, Herman A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome caused

by first-line antituberculosis drugs: Two case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis.* 2019;81(5):325-331. doi:10.1111/cod.13296

8. Silodosinaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Chatterjee S, Agrawal D. Silodosin-associated intraoperative floppy iris syndrome. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(6):538-539. doi:10.4103/ijo.IJO_704_16
10. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:664-73

MEDIKAMENTUEN KONTRAKO ERREAKZIOEN (MKE) SUSMOAK JAKINARAZTEA

Garrantzitsua da medikamentuen kontrako erreakzioen (MKE) susmo GUZTIAK jakinaraztea	• MKE LARRIAK* • MKE EZEZAGUNAK • MKE TXERTOKEIN ETA MEDIKAMENTU BIOLOGIKOKEIN • MKE MEDIKAMENTU berriekin edo jarraipen gehigarrian daudenekin, zeinak alderantzizko triangelu beltz batekin identifikatuta baitaude ▼
Noiz jakinarazi behar da?	Medikamentuen kontrako erreakzio (MKE) baten susmoa dagoenean, ez da inoiz itxaron behar MKE hori berretsitatzat jo arte.
Nola jakinarazi behar da?	• AEMPSen webguneko formulario elektronikoaren bidez.

* Zer hartzen da MKE larritzat? Heriotza eragiten duten egoerak, pazientearen bizitza arriskuan jartzen dutenak, ospitaleratzea eragiten edo luzatzen dutenak, lanerako edo eskolarako ezintasuna eragiten dutenak, sortzetiko akatsak eragiten dituztenak edo klinikoki garrantzitsuak direnak.

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu txartelak betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinarez diezaiokezu

Farmakozainketako Unitateari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Montserrat García García (Farmakozainketako Unitatea)
 Rita Nogueiras Álvarez (Farmakozainketako Unitatea)
 Naiara Bidaburu Ugarte (Farmazia Zuzendaritza /Osasun Saila)
 Alaitz Zubizarreta Aizpurua (Farmazia Zuzendaritza /Osasun Saila)
 María José Díaz Gutiérrez (Bizkaiko Farmazilarien Elkargo Ofiziala)
 Amaia Malet Larrea (Gipuzkoako Sendagaigileen Elkarte)
 Julene Allende Guerricabeitia (Arabako Sendagaigileen Elkargo Ofiziala)

ANEXO III

Artículos en revistas

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Oral Adverse Effects of Antipsychotic Medications: A Case/Noncase Analysis of EudraVigilance Data

Leire Urien¹  | Unax Lertxundi²  | Montserrat Garcia³  | Carmelo Aguirre^{1,3}  | Nerea Jauregizar^{1,4}  | Teresa Morera-Herreras^{1,5} 

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain | ²Bioaraba Health Research Institute; Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Vitoria-Gasteiz, Spain | ³Biobizkaia Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Spain | ⁴Grupo Red de Salud Mental, Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, Spain | ⁵Neurodegenerative Diseases Group, Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, Spain

Correspondence: Teresa Morera-Herreras (teresa.morera@ehu.eus)

Received: 10 December 2024 | **Revised:** 27 March 2025 | **Accepted:** 1 April 2025

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Keywords: atypical antipsychotics | drug-related side effects | EudraVigilance | oral health | pharmacovigilance | typical antipsychotics

ABSTRACT

Objective: Neuropsychiatric disorders are associated with poor oral health, with antipsychotics as potential contributors. This study aimed to analyse the oral adverse effects of antipsychotics using the EudraVigilance database.

Methods: A case/noncase analysis was conducted to calculate reporting odds ratios (ROR) and assess the disproportionality of oral adverse events.

Results: A total of 5663 reports of oral adverse effects related to antipsychotics were identified. Atypical antipsychotics had a higher overall incidence (5663 vs. 787 for typical), but typical antipsychotics showed stronger associations with specific oral issues (ROR = 2.2 vs. 1.6 for atypical). The most commonly reported effects were disturbances in salivary flow, including xerostomia and hypersalivation. Olanzapine and quetiapine were linked to dry mouth (ROR = 1.8 and 3.0) and tooth loss (ROR = 1.7 and 1.8). Clozapine had the highest number of reports (1619) and ROR (33.1) for hypersalivation. Disproportionality analysis revealed significant associations with orofacial dyskinesia for all antipsychotics, except clozapine. Aripiprazole had the highest ROR (13.7) for orofacial dyskinesia and was linked to a swollen tongue in patients aged ≤ 17 years (12 cases, ROR = 3.6). No sex-based differences were identified.

Conclusions: Antipsychotics significantly affect oral health, highlighting the need for preventive dental care and interventions to reduce these effects and improve patient well-being.

1 | Introduction

It is well documented that individuals with mental health disorders are at an elevated risk of poor physical health and higher mortality rates compared to the general population (Chan et al. 2023; Momen et al. 2022). In recent years, there has been a growing interest in the oral health of people with mental

disorders, given the significant relationship between oral health and overall physical and mental condition, as well as its link to systemic diseases (Denis et al. 2020; Kisely et al. 2015). In this regard, a number of studies have demonstrated that patients with schizophrenia tend to exhibit poorer oral health outcomes, including a higher prevalence of decayed, missing and filled teeth, as well as periodontitis (Arnaiz et al. 2011;

Nerea Jauregizar and Teresa Morera-Herreras should be considered shared last authors.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2025 The Author(s). *Oral Diseases* published by John Wiley & Sons Ltd.

Chu et al. 2012; Comparelli et al. 2021; Denis et al. 2019; Hu et al. 2019; Wey et al. 2016). Conversely, it has been documented that individuals diagnosed with bipolar disorder are at an elevated risk of developing dental caries, periodontal disease and occasional gingival lacerations (Sari et al. 2024). Similarly, the literature indicates that the oral health of children with autism spectrum disorders is inferior to that of the general population (Ferrazzano et al. 2020). Additionally, individuals with dementia exhibit a higher prevalence of retained roots, caries and oral soft tissue complications compared to those without dementia (Ho et al. 2023).

The deterioration of oral health in individuals with mental disorders, particularly schizophrenia, has been attributed to a multitude of factors, including unhealthy lifestyles (such as poor oral hygiene habits and substance abuse), systemic conditions (such as obesity, metabolic syndrome, or diabetes) and limited access to dental care (Drake et al. 1998; Henderson et al. 2006; Kebede et al. 2019). Furthermore, it has been proposed that the adverse effects of antipsychotic medication employed for the clinical management of these neuropsychiatric disorders may also contribute to poorer oral health outcomes (Wey et al. 2016).

All first-generation (typical) and second-generation (atypical) antipsychotics have been observed to block brain dopaminergic D_2 receptors, and their clinical efficacy appears to be similar. However, the safety profiles of these drugs vary considerably (Goff 2014; Lally and MacCabe 2015; Lieberman et al. 2005; UpToDate, 2023). Indeed, adverse effects are specific to each antipsychotic drug, do not conform to first- and second-generation classifications and can range from minor tolerability problems to life-threatening complications. With the exception of tardive dyskinesia, which is more prevalent in patients treated with first-generation antipsychotics, adverse effects such as weight gain, extrapyramidal, cardiac, or metabolic effects are not specific to a particular group of antipsychotics (Stroup and Gray 2018). The information on the oral safety of antipsychotics, obtained from the summary of product characteristics (available on the online medication information page (CIMA) of the Spanish Agency for Medicines and Health Products of the Ministry of Health of the Spanish Government; <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>), shows that the oral side effects of the most commonly prescribed antipsychotic drugs exhibit considerable variability. Regarding olanzapine, dry mouth has been described as a highly prevalent adverse reaction, whereas hypersalivation has been reported to occur infrequently. In contrast, hypersalivation is a highly prevalent adverse reaction associated with clozapine. With regard to risperidone, reports indicate that dry mouth and toothache occur with high frequency, while tongue oedema is less prevalent. In the case of quetiapine, dry mouth is classified as a very frequent adverse reaction. With regard to aripiprazole, the most frequently reported oral adverse reactions are hypersecretion of saliva. In the case of paliperidone, the most frequently reported adverse reactions are dry mouth and dental pain. Spontaneous reporting systems are regarded as a vital component of postmarketing drug safety monitoring, primarily for the identification of adverse drug reactions. However, following the introduction of a drug to the market, health authorities begin to receive new spontaneous adverse drug reaction reports

as a result of increased exposure of patients to the medication over extended periods.

While the adverse effects of antipsychotics have been the subject of extensive study, the literature on the oral side effects induced by these agents remains relatively scarce. In light of the significant correlation between oral health and overall well-being, as well as the incidence of morbidity and mortality, the present study sought to investigate the potential link between antipsychotic medications and oral adverse reactions. This analysis focused on the most commonly prescribed antipsychotics, utilising the centralised European pharmacovigilance database (EudraVigilance) to provide a comprehensive overview. The EudraVigilance database, established by the European Medicines Agency (EMA), manages and analyses reports of suspected adverse drug reactions to medicines from various sources, including pharmaceutical companies (in accordance with their postmarketing obligations, especially after Phase 4 studies), healthcare professionals (such as clinicians, pharmacists and nurses) and patients (Lertxundi et al. 2017).

2 | Materials and Methods

2.1 | Data Source and Case Extraction

This study used EudraVigilance as the data source, a centralised European database that monitors suspected adverse drug reactions to medicines authorised within the European Economic Area. EudraVigilance was used to identify oral adverse reactions related to antipsychotic drugs, including all reports from the inception of the database until 23 March 2023. A case/non-case study was conducted to investigate the potential association between exposure to antipsychotics and the incidence of oral side effects. The present case/noncase study was carried out at the Basque Country Pharmacovigilance Unit.

Antipsychotics were categorised into two groups: typical (chlorpromazine, levomepromazine, fluphenazine, perphenazine, haloperidol, pericyazine, zuclopenthixol, pimozide, loxapine and clotiapine) and atypical antipsychotics (amisulpride, aripiprazole, asenapine, cariprazine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, sertindole and ziprasidone). A more detailed examination was then conducted of the six most commonly prescribed antipsychotic medications in the public health service providing care to residents of the province of Bizkaia in northern Spain (Bizkaia Mental Health Network), which included olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole and paliperidone.

Oral adverse reactions (or 'cases') were identified using the following preferred terms (from the Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, version 26.0): 'dental caries', 'dry mouth', 'gingival recession', 'gingival swelling', 'lip swelling', 'oral discomfort', 'oral hypoesthesia', 'parotid gland enlargement', 'salivary hypersecretion', 'submaxillary gland enlargement', 'swollen tongue', 'tongue discomfort', 'tongue movement disturbance', 'tooth disorder', 'tooth loss' and 'toothache'. Noncases were defined as all other adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance during the same period. Exposure was defined

as exposure to antipsychotics among both cases and noncases, irrespective of whether the drug was suspected of causing the adverse reaction.

2.2 | Data Analysis and Disproportionality Estimation

A descriptive analysis was performed to characterise the data on oral adverse reactions, taking into account both typical and atypical antipsychotics. The analysis was carried out in two stages: first, a general overview of the distribution of the oral reactions was obtained across the two categories of antipsychotics, and second, the distribution was examined for each specific oral adverse reaction under study, considering gender. Subsequently, the analysis was refined to examine the data for each individual antipsychotic.

Subsequently, a case/noncase analysis was performed by calculating the reporting odds ratio (ROR) and its 95% confidence interval (CI) as measures of disproportionality between a drug and an oral adverse drug reaction. The ROR was calculated using a 2-by-2 contingency table for each antipsychotic ($ROR = ab/cd$, where a = case exposed; b = noncase exposed; c = case nonexposed and d = noncase nonexposed). In accordance with the recommendations set forth by the European Medicines Agency, a signal of disproportionate reporting is identified when the following conditions are met: the lower bound of the 95% CI of the ROR is > 1 and the number of individual cases is ≥ 3 (European Medicines Agency [n.d.](#); European Medicines Agency [2017](#)). In order to exclude litigation cases, a process of subgrouping was employed according to the geographical region of reporting (North America, Europe, Japan, the rest of Asia and the rest of the world). In this regard, in EudraVigilance, a drug-event combination constitutes a signal of disproportionate reporting if the lower bound of the 95% CI of the ROR is above 1 in one region and the number of individual cases is ≥ 3 in the same region (screening for adverse reactions in EudraVigilance).

For the six most commonly prescribed antipsychotics in the Bizkaia Mental Health Network, each individual case report pertaining to the oral adverse reactions that met the criteria for generating a signal of disproportionate reporting was extracted. The analysis considered gender (female), age (divided into four categories: ≤ 17 years; 18–64; 65–85 and > 85) and the seriousness of the adverse reaction (expressed as a percentage of serious cases relative to the total number of cases for each drug). The seriousness of each adverse reaction was determined according to the criteria set out by the European Union (Directive 2001/83/EEC), which defines a serious reaction as an adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or its prolongation, leads to persistent or significant disability, or is a congenital anomaly.

2.3 | Ethical Considerations

The study (protocol number 13/23) was approved by the Research Ethics Committee (IRB) of Galdakao-Usansolo Hospital.

3 | Results

3.1 | Data Analysed

Over the course of the data collection period (from the inception of the EudraVigilance database until 23 March 2023), the EudraVigilance database received 5663 spontaneous cases of suspected oral adverse reactions related to antipsychotic drugs (Table 1). The female-to-male sex ratio was 1:1, with 50.1% of reports from female patients and 49.9% of reports coming from male patients. Of the total number of reports, 787 notifications were related to typical antipsychotic drugs (chlorpromazine, levomepromazine, fluphenazine, perphenazine, haloperidol, pericyazine, zuclopenthixol, pimozide, loxapine and clotiapine), while the remaining 5132 corresponded to atypical antipsychotics (amisulpride, aripiprazole, asenapine, cariprazine, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, sertindole and ziprasidone) (Table 1).

3.2 | Disproportionality Estimation for All the Antipsychotic Drugs

The observed disproportionality was statistically significant for all the antipsychotic drugs, as well as for atypical and typical antipsychotics, and for the entire set of selected oral adverse reactions. Conversely, although the absolute number of reported cases was higher for the atypical antipsychotic group, the oral adverse reaction association was stronger for typical drugs (ROR 2.2 [95% CI, 2.1–2.4] vs. ROR 1.6 [95% CI, 1.5–1.6]).

Subsequently, the values of the disproportionality estimators for all antipsychotics were analysed separately for typical and atypical drugs, and for each oral adverse reaction, the data were separated by sex. The observed disproportionality was statistically significant for dental caries (typical drugs, male patients), dry mouth (typical and atypical drugs, all patients (males and females)), parotid gland enlargement (atypical drugs, females), salivary hypersecretion (typical and atypical drugs, all patients (males and females)), swollen tongue (typical drugs, male patients) and tongue movement disturbance (typical and atypical drugs, all patients (males and females)) (Table 2). The highest

TABLE 1 | Disproportionality measures for the association between antipsychotic drugs and the selected oral adverse reactions in EudraVigilance.

Exposure	Number of cases	Number of noncases	ROR (95% CI)
All drugs	134,361	10,840,679	Reference
Typical antipsychotics	787	28,740	2.2 (2.1–2.4)
Atypical antipsychotics	5132	270,281	1.6 (1.5–1.6)
Typical + atypical antipsychotics	5663	289,807	1.6 (1.6–1.7)

Note: It should be noted that a statistically significant disproportionality was observed in cases reported for both typical and atypical antipsychotics. Abbreviations: CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio.

associations were identified for salivary hypersecretion and tongue movement disorders, with respective RORs of 21.2 [95% CI, 20.2–22.1] and 9.0 [95% CI, 7.5–10.9]. The disproportionality analysis did not identify a positive association between antipsychotic drugs and gingival recession, gingival swelling, lip swelling, oral discomfort, oral hypoaesthesia, submaxillary gland enlargement, tongue discomfort, tooth disorder, tooth loss and toothache (Table S1).

3.3 | Disproportionality Estimation for the Most Commonly Prescribed Antipsychotics in the Bizkaia Mental Health Network

As illustrated in Figure S1, disproportionality measures were extracted for each of the six selected drugs, representing the most widely prescribed atypical antipsychotics within the Bizkaia Mental Health Network during the study period. The disproportionality analysis revealed statistically significant differences for dental caries (aripiprazole and olanzapine), dry mouth and tooth loss (olanzapine and quetiapine), parotid gland enlargement (clozapine), salivary hypersecretion (all drugs), swollen tongue (aripiprazole) and altered tongue movement (all drugs except clozapine). The disproportionality analysis did not identify a positive association between these antipsychotic drugs and the other oral adverse reactions examined (Table S2).

Subsequently, a comprehensive analysis was conducted to ascertain the disproportionality estimators for the specific drugs and oral adverse events that met the criteria for generating a signal of disproportionate reporting (Table 3). It is noteworthy that aripiprazole, clozapine and olanzapine were the antipsychotic drugs most frequently associated with oral adverse reactions. The highest risks were reported for salivary hypersecretion and tongue movement disturbances. With regard to salivary hypersecretion, a significant association was identified for all six drugs under analysis, with a slightly higher frequency observed in males than in females and a mean age of patients of 42 ± 1.7 years (mean $\pm$ SD). It should be noted that clozapine demonstrated the highest ROR value for salivary hypersecretion (ROR 33.1 [95% CI, 31.3–35.0]) among the antipsychotic drugs under investigation. With regard to tongue movement disturbances, the highest risk was identified with aripiprazole (ROR 13.7 [95% CI, 9.3–20.1]), followed by risperidone (ROR 9.4 [95% CI, 6.3–13.9]), with no notable differences between sexes.

The estimated age-stratified values of the disproportionality estimators for the six drugs and oral adverse events were subsequently analysed (Table 4). Significant disproportionality was identified for the adverse effect of dry mouth and quetiapine across all age groups, as well as for dry mouth and olanzapine across all age groups except for those aged over 85 years. Furthermore, a significant association was identified in all age groups when analysing salivary hypersecretion for the six drugs. It is noteworthy that the statistical significance of disproportionality was observed exclusively in the group of individuals aged ≤ 17 years for swollen tongue and aripiprazole. Additionally, positive associations between tongue movement disturbances and all the drugs studied except clozapine were identified, with variable results across the different age groups. Finally, disproportionality results were obtained for patients under 65 years of

age for dental caries and tooth loss, which were similar to those observed for parotid gland enlargement and clozapine.

4 | Discussion

This pharmacovigilance study aimed to identify antipsychotic drugs suspected of inducing different oral adverse reactions using a case/noncase approach. To the best of our knowledge, this is the first study to address this objective using this methodology. It should be noted that the present study was not designed to conclude on the risk of oral adverse reactions based on the results, but rather to provide an increased probability of reporting.

A statistically significant disproportionality was identified in cases reported to EudraVigilance, both for typical and atypical antipsychotics. It is noteworthy that, despite the higher number of reports for atypical antipsychotics, our findings indicated a higher disproportionality for oral adverse reactions in patients treated with typical drugs. The discrepancy in the number of notifications between the two groups can be attributed to the higher clinical utilisation or primary prescription of atypical versus typical antipsychotics (Ågren 2021). Zhou et al. have recently proposed an antipsychotic drug categorisation by mechanism that extends beyond the division into typical and atypical agents. This incorporates a third category of agents, namely third-generation dopamine D₂ partial agonists, which includes aripiprazole and other drugs. This classification attempts to include data on receptor systems other than dopamine D₂. While the typical versus atypical categorisation is mainly based on affinities for the D₂ receptor, this is not entirely representative. A more targeted strategy would be to group drugs that share specific mechanisms based on affinities for one or more receptors, which could explain the underlying mechanisms of both the therapeutic and adverse effects of these agents (Zhou et al. 2022).

In accordance with the prevailing approach in clinical practice, subsequent case/noncase analyses were conducted on the most commonly prescribed drugs within the Mental Health Network of Bizkaia (all of which were atypical antipsychotics). Of all the oral adverse reactions studied, those related to the modification of salivary flow (both sialorrhea and xerostomia) are of particular note in terms of the number of notifications. Indeed, when each antipsychotic drug was analysed individually, it was observed that all of them induce salivary hypersecretion, although some also produce dry mouth. These two reactions can be considered to be opposites (e.g., the antipsychotics olanzapine and quetiapine). This heightened incidence of reporting for dry mouth and salivary hypersecretion was observed across all age groups. Xerostomia is associated with the anticholinergic and/or sympathomimetic effects of certain drugs and is linked to an elevated risk of dental caries and subsequent tooth loss (Iorgulescu 2009). Furthermore, the lack of saliva may precipitate periodontal disease, characterised by the loss of bone attachment, which, in turn, promotes tooth loss (Hu et al. 2019; Phipps and Stevens 1995). The aforementioned evidence may explain why, in this study, olanzapine and quetiapine, both of which have a marked anticholinergic profile (Lexicomp n.d.), were found to show statistically significant disproportionality for both dry mouth and tooth loss. Furthermore, it has been

TABLE 2 | Disproportionality measures for the association between antipsychotic drugs and each specific oral adverse reaction in EudraVigilance.

Adverse reaction	Type of antipsychotic	Sex	Number of cases	Number of noncases	ROR (95% CI)
Dental caries	Typical	Male	9	15,272	2.4 (1.2–4.6)
Dry mouth	Typical	Male	99	15,182	2.3 (1.9–1.8)
		Females	149	12,946	2.7 (2.3–3.2)
		<i>All cases</i>	252	29,239	2.4 (2.1–2.7)
	Atypical	Male	462	140,224	1.2 (1.1–1.3)
		Females	714	120,830	1.4 (1.3–1.5)
		<i>All cases</i>	1201	274,212	1.2 (1.1–1.3)
	Typical + atypical	Male	540	149,432	1.3 (1.2–1.4)
		Females	822	128,454	1.5 (1.4–1.6)
		<i>All cases</i>	1389	291,612	1.3 (1.3–1.4)
Parotid gland enlargement	Atypical	Females	24	121,520	2.2 (1.5–3.3)
		<i>All cases</i>	42	275,371	1.5 (1.1–2.0)
	Typical + atypical	Females	26	129,250	2.2 (1.5–3.3)
		<i>All cases</i>	44	292,957	1.5 (1.1–2.0)
Salivary hypersecretion	Typical	Male	225	15,056	18.0 (15.7–20.6)
		Females	153	12,942	20.0 (17.0–23.6)
		<i>All cases</i>	386	29,105	19.7 (17.8–21.9)
	Atypical	Male	1505	139,181	20.4 (19.0–21.7)
		Females	1050	120,494	19.1 (17.8–20.6)
		<i>All cases</i>	2616	272,797	20.0 (19.1–21.0)
	Typical + atypical	Male	1616	148,353	21.7 (20.2–23.1)
		Females	1138	128,138	20.1 (18.87–21.6)
		<i>All cases</i>	2821	290,180	21.2 (20.2–22.1)
Swollen tongue	Typical	Male	37	15,244	1.67 (1.2–2.3)
Tongue movement disturbance	Typical	Male	17	15,264	21.0 (12.8–34.4)
		Females	7	13,088	8.0 (3.8–16.9)
		<i>All cases</i>	24	29,467	13.6 (9.0–20.4)
	Atypical	Male	50	140,636	1.7 (5.0–10.5)
		Females	58	121,486	8.0 (6.1–10.6)
		<i>All cases</i>	120	275,293	8.3 (6.8–10.1)
	Typical + atypical	Male	61	149,911	9.3 (7.0–12.5)
		Females	62	129,214	8.1 (6.2–10.6)
		<i>All cases</i>	135	292,866	9.0 (7.5–10.9)

Note: The table shows the drugs that meet the criteria for generating a disproportionate reporting signal (the lower bound of the 95% CI of the ROR is > 1 and the number of individual cases is ≥ 3).

Abbreviations: CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio.

TABLE 3 | The total number of adverse reactions reported in the EudraVigilance database for drugs that meet the criteria for generating a signal of disproportionate reporting, along with the general characteristics of these cases.

Adverse reaction	Number of cases	Number of noncases	ROR (95% CI)	Age (years) median (interquartile range)	Sex (%F)	Seriousness (%)
Dry mouth						
Olanzapine	264	41,340	1.8 (1.6–2.0)	49.0 (35.0–62.0)	54.9	67.8
Quetiapine	474	43,508	3.0 (2.8–3.3)	52.0 (38.3–63.0)	65.4	71.9
Dental caries						
Aripiprazole	19	33,102	1.8 (1.2–2.9)	37.0 (26.0–52.0)	57.9	73.7
Olanzapine	21	41,583	1.6 (1.0–2.5)	40.0 (29.0–50.0)	61.9	95.2
Tooth loss						
Olanzapine	21	41,583	1.7 (1.1–2.6)	44.5 (38.5–58.0)	57.1	100
Quetiapine	23	43,959	1.8 (1.2–2.6)	56.0 (49.0–66.0)	60.9	91.3
Parotid gland enlargement						
Clozapine	35	88,530	3.9 (2.8–5.4)	41.0 (25.0–48.0)	54.3	77.1
Salivary hypersecretion						
Aripiprazole	286	32,835	12.8 (11.4–14.4)	40.0 (56.0–57.0)	47.2	76.9
Clozapine	1619	86,946	33.1 (31.3–35.0)	41.0 (30.0–52.0)	36.9	83.6
Olanzapine	226	41,378	8.0 (7.0–9.1)	44.0 (30.3–60.0)	42.9	85.8
Paliperidone	149	20,074	10.7 (9.1–12.6)	43.0 (30.0–56.5)	38.4	76.5
Quetiapine	157	43,825	5.2 (4.4–6.1)	44.0 (27.8–59.5)	41.4	86.6
Risperidone	472	45,809	15.5 (14.1–17.0)	41.0 (24.0–60.0)	43.0	83.5
Swollen tongue						
Aripiprazole	98	33,023	1.4 (1.2–1.8)	30.0 (19.5–45.0)	55.1	84.7
Tongue movement disturbance						
Aripiprazole	27	33,094	13.7 (9.3–20.1)	41.5 (20.0–54.8)	44.4	85.2
Olanzapine	17	41,587	6.7 (4.2–10.9)	50.0 (23.0–65.0)	47.1	100.0
Paliperidone	5	20,218	4.0 (1.7–9.7)	34.0 (24.0–53.5)	60.0	40.0
Quetiapine	22	43,960	8.3 (5.4–12.7)	57.0 (47.3–70.3)	59.1	72.7
Risperidone	26	46,255	9.4 (6.3–13.9)	38.0 (24.5–64.0)	50.0	84.6

Abbreviations: % F, percentage of females; % Seriousness, percentage of serious cases; CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio.

reported that 65% of cases of dry mouth related to quetiapine have been observed in women.

Excessive salivation, or sialorrhea, is often considered a mild condition. However, it can lead to significant discomfort for those affected, reducing their self-esteem and confidence. This, in turn, can exacerbate social exclusion and contribute to the stigmatisation of this group (Maher et al. 2016; Qurashi et al. 2015). While reduced salivary flow (hyposalivation) is typically linked to oral infections and halitosis, certain medications can increase the viscosity of saliva, which may create the sensation of excessive salivation. This can cause discomfort, as well as the paradoxical feeling of dry mouth. Additionally, increased

saliva may impair speech, and there is an associated risk of life-threatening aspiration pneumonia linked to excessive salivation (Schoretsanitis et al. 2021).

In our study, we found that clozapine was associated with the highest number of cases of salivary hypersecretion (1619) and the highest ROR for this and all oral adverse reactions analysed (33.1). These results are consistent with those of recent studies, which also highlight hypersalivation as a very common adverse effect of clozapine. Specifically, two studies showed that hypersalivation occurred in 74.6% ($n=465/623$) and 92.3% ($n=120/130$) of cases respectively (Sanagustin et al. 2023; van der Horst et al. 2023). The authors identified a significant

TABLE 4 | The total number of adverse reactions reported in the EudraVigilance database for drugs that meet the criteria for generating a signal of disproportionate reporting stratified by age.

Age (years)	≤17			18–64			65–85			>85		
	Cases	Noncases	ROR (95% CI)	Cases	Noncases	ROR (95% CI)	Cases	Noncases	ROR (95% CI)	Cases	Noncases	ROR (95% CI)
Dry mouth												
Olanzapine	7	1874	4.1 (1.9–8.5)	177	26,2610	1.7 (1.5–2.0)	40	4882	1.9 (1.4–2.5)	3	677	1.5 (0.5–4.7)
Quetiapine	8	2144	4.1 (2.0–8.2)	292	26,626	2.9 (2.6–3.3)	65	5877	2.5 (2.0–3.2)	14	1573	3.0 (1.8–5.2)
Dental caries												
Aripiprazole	3	3035	3.7 (1.2–11.5)	10	19,061	1.7 (0.9–3.1)	0	—	—	0	—	—
Olanzapine	0	—	—	19	26,768	2.3 (1.4–3.5)	0	—	—	0	—	—
Tooth loss												
Olanzapine	0	—	—	13	26,774	1.9 (1.1–3.2)	0	—	—	0	—	—
Quetiapine	0	—	—	10	26,908	1.4 (0.8–2.6)	3	5941	1.4 (0.4–4.2)	0	—	—
Parotid gland enlargement												
Clozapine	3	1276	3.7 (1.2–11.5)	26	63,622	5.0 (3.4–7.4)	1	—	—	0	—	—
Salivary hypersecretion												
Aripiprazole	21	3017	5.0 (3.3–7.8)	194	18,877	13.8 (11.9–15.9)	28	2303	22.5 (15.4–32.8)	2	—	—
Clozapine	49	1230	29.6 (22.1–39.6)	1254	62,394	36.4 (34.1–38.9)	95	7490	24.3 (19.7–29.9)	4	461	14.7 (5.4–39.7)
Olanzapine	11	1870	4.2 (2.3–7.7)	160	26,627	8.0 (6.8–9.3)	30	4892	11.3 (7.9–16.3)	4	676	10.22 (3.8–27.6)
Paliperidone	3	428	5.0 (1.6–15.6)	102	12,548	10.6 (8.7–12.9)	18	1032	32.0 (20.0–51.1)	2	—	—
Quetiapine	8	2144	2.7 (1.3–5.4)	106	26,812	5.2 (4.3–6.3)	18	5926	5.6 (3.5–8.9)	5	1582	5.5 (2.3–13.3)
Risperidone	64	4797	10.1 (7.8–13.0)	267	25,015	14.5 (12.8–16.5)	74	5847	24.2 (19.1–30.6)	18	2037	16.4 (10.1–26.7)
Swollen tongue												
Aripiprazole	12	3026	3.6 (2.1–6.4)	53	19,018	1.2 (0.9–1.6)	8	2323	1.5 (0.8–3.1)	0	—	—
Tongue movement disturbance												
Aripiprazole	3	3035	9.7 (3.1–30.9)	12	19,059	9.9 (5.6–17.6)	3	2328	25.8 (8.2–81.3)	0	—	—
Olanzapine	0	—	—	12	26,775	7.0 (3.9–12.5)	2	—	—	1	—	—
Paliperidone	0	—	—	5	12,645	6.1 (2.5–14.7)	0	—	—	0	—	—
Quetiapine	0	—	—	13	26,905	7.6 (4.4–13.2)	6	5938	20.8 (9.2–47.2)	1	—	—
Risperidone	3	4858	6.1 (1.9–19.2)	13	25,269	8.7 (5.1–14.9)	3	5918	10.1 (3.2–31.8)	3	2052	21.1 (6.3–70.4)

Note: It should be noted that there are cases of unknown age, which results in the total number of cases stratified by the four age groups being lower than the total number of cases (Table 3).

Drugs that meet the criteria for generating a disproportionate reporting signal for each age group (i.e., the lower limit of the 95% CI of ROR is > 1 and the number of individual cases is ≥ 3) are highlighted in red.

correlation between age and the incidence of clozapine-induced hypersalivation, with each 10-year increase in age associated with a 21% reduction in the likelihood of experiencing hypersalivation (van der Horst et al. 2023). In accordance with these findings, another recent retrospective cohort study has demonstrated that clozapine-induced hypersalivation was reported with greater frequency in younger patients (aged less than 55 years) compared to older patients (aged 55 years or above) (Groenewald and Kok 2024). The age-stratified analysis of the six most commonly prescribed antipsychotics, including clozapine, also revealed a significant association between salivary hypersecretion and all age groups. The absolute number of reported cases for clozapine was higher in the 18- to 64-year-old age group. Furthermore, our findings are in line with those from a disproportionality analysis of data from Vigibase (the World Health Organisation global Individual Case Safety Report database), which reported that sialorrhea was disproportionately more common with clozapine than with other antipsychotics, with a total of 2732 cases and a reporting odds ratio (ROR) of 3.60 (95% CI, 3.41–3.79) (Man et al. 2020).

The main treatment for clozapine-induced hypersalivation is anticholinergic drugs (Fornaro et al. 2023). This represents a paradoxical adverse effect of clozapine, given that the drug is a potent anticholinergic agent. However, the precise mechanism underlying this effect remains unclear. One hypothesis suggests that it may be a combination of α_2 -adrenoceptor antagonism (Corrigan et al. 1995) and muscarinic M_4 receptor agonism (Zorn et al. 1994), as well as the reduction of laryngeal peristalsis via muscarinic M_2 and M_3 receptor antagonism (Prahara et al. 2006).

Furthermore, disproportionality analysis revealed statistically significant differences for parotid gland enlargement (ROR=3.9) in addition to the aforementioned findings for clozapine. Parotid gland swelling and inflammation (parotitis) is a rare and less frequently reported side effect of clozapine. It has been associated with hypersalivation (Brodkin et al. 1996; Robinson et al. 1995; Saguem et al. 2015). Indeed, it has been postulated that sustained hypersalivation may result in the inflammation of the salivary glands, leading to the formation of calculi and parotitis (Robinson et al. 1995).

In terms of extrapyramidal adverse effects, the disproportionality analysis indicated statistically significant discrepancies for all antipsychotic medications under investigation, with the exception of clozapine, in the induction of orofacial dyskinesia (assessed as the oral adverse effect of tongue movement disturbance). Of the drugs under consideration, aripiprazole was associated with the highest number of reported cases (27) and the highest ROR (13.7). Additionally, a statistically significant association was observed between aripiprazole and an increased risk of dystonia (evaluated as swollen tongue). It is noteworthy that the age-stratified analysis demonstrated a significant association between aripiprazole use and adverse effects in patients aged ≤ 17 years, specifically in children and adolescents ($n = 12$). In 58% of the cases involving aripiprazole in this age group, the indication was bipolar disorder. The remaining 8.3% were associated with autism, while the indication in the remaining cases was not specified. In this regard, it has been proposed that the disparate pharmacological profiles, characterised by

the antagonistic effects on dopaminergic D_2 and serotonergic 5-HT_{2A} receptors, may underpin the observed differences in the prevalence of movement disorders among antipsychotic agents (Martino et al. 2018).

Although subtle, sex differences in the number of notifications were observed for clozapine and paliperidone, which were found to induce salivary hypersecretion. This was reported predominantly in male patients. In contrast, olanzapine-induced dental caries, quetiapine-induced dry mouth and paliperidone-induced tongue movement disturbance or quetiapine-induced tooth loss were more frequently reported in female patients. In terms of the severity of the adverse reactions reported, the study demonstrates that the majority of cases were serious. The adverse reaction with the lowest percentage of serious cases was dry mouth, with 64.8% of cases for olanzapine and 71.9% for quetiapine classified as serious. It is noteworthy that all cases of involuntary tongue movement ($n = 17$) and tooth loss ($n = 21$) reported with olanzapine were classified as serious according to the criteria set forth by the European Union (Directive 2001/83/EEC).

It is important to acknowledge the limitations of the study. Firstly, it should be noted that underreporting represents an inherent limitation of this specific type of pharmacovigilance study. Indeed, the reporting rates of adverse drug reactions can vary depending on several factors, including the specific drug in question, the severity of the reaction, the timing of the reaction's onset, the qualifications of the primary source reporting it, the source or geographic origin of the report and even the time that has passed since the drug's commercial launch (Hazell and Shakir 2006). Secondly, the MedDRA terminology employed may be lacking in semantic accuracy, and some disorders may have been misclassified. Thirdly, it is important to note that the case/no case approach is an observational and exploratory analysis that is useful for detecting potential signals but does not prove a causal relationship. It should be noted that the ROR provides an estimate of the risk of reports rather than the actual risk of an adverse drug reaction (Montastruc et al. 2011). A number of different types of reporting bias have been identified, including the previously mentioned underreporting, the Weber effect (a tendency for serious events to be reported more frequently than nonserious events) and notoriety bias. It should be noted that the study does not allow for the control of other potential risk factors, such as lifestyle, the intake of other drugs or previous disease, which may interact with the results and influence the conclusions drawn. It should be noted that while the database contains information on the indication for which antipsychotic drugs were prescribed, in some cases this information is missing or not specified. As a result, it is not possible to establish accurate percentages of drug indication. It is possible that some antipsychotics were prescribed to patients who were already at an elevated risk of experiencing these adverse effects. In the case of clozapine, it is important to consider the high estimated ROR for salivary hypersecretion (ROR = 33.1), with 1619 cases, in the context of the drug's frequent prescription to schizophrenic patients in a more severe state, which is expected to result in a greater number of complications and comorbidities, which in turn will lead to a higher number of oral adverse effects (cases). However, this will also result in a greater number of other reactions (noncases) than the adverse reaction of interest, which could affect the ROR in an unpredictable manner

(increasing or decreasing it). Finally, another limitation of this study was that due to the large number of cases analysed, it was not possible to extract the corresponding information on time to onset for further analysis. This constraint may have impacted our ability to explore potential temporal patterns in the occurrence of adverse events.

Conversely, this study also possesses a number of notable strengths. The study employed data from EudraVigilance, the principal pharmacovigilance database, which is a system designed to monitor the adverse effects of medications and to facilitate the detection of potential pharmacovigilance signals. The aforementioned reports are employed for the purposes of monitoring the benefits and risks associated with the development of medicinal products, as well as for the monitoring of their safety once they have been authorised within the European Economic Area. The monitoring of drug safety enables the identification of rare adverse effects in uncontrolled settings. Moreover, with professional access to EudraVigilance, information not accessible to the public can also be analysed, including dosage and a brief clinical history. Furthermore, in the present pharmacovigilance study, we commenced with highly general information extracted from the EudraVigilance database, focusing on all oral adverse reaction reports and oral antipsychotic drugs. We then narrowed the search and analysis down to the six most prescribed antipsychotic drugs in a real-life setting.

5 | Conclusions

The disproportionality observed in the European database EudraVigilance indicates that both typical and atypical antipsychotic drugs are associated with oral adverse reactions, with those related to altered salivary flow (hypersalivation or dry mouth) being the most frequently reported. A detailed analysis indicates that olanzapine and quetiapine are prone to developing xerostomia and tooth loss, whereas clozapine is the drug with the highest risk of hypersalivation and parotitis. Furthermore, this study demonstrates that all antipsychotics tested, with the exception of clozapine, are associated with extrapyramidal adverse effects, such as orofacial dyskinesia.

In conclusion, the findings of this study indicate that patients undergoing treatment with antipsychotic drugs are at an increased risk of developing oral diseases, many of which are likely to be associated with the adverse effects of these agents on oral health. In light of the pivotal role of oral health in the overall well-being and quality of life of individuals with neuropsychiatric disorders, it is imperative to prioritise the provision of comprehensive and multidisciplinary care that encompasses oral exploration, examination of the parotid glands and targeted preventive measures (oral hygiene, specific brushing techniques, etc.).

Author Contributions

Leire Urien: data curation, formal analysis, writing – original draft. **Unax Lertxundi:** investigation, writing – review and editing. **Montserrat Garcia:** data curation, formal analysis, investigation, writing – review and editing. **Carmelo Aguirre:** investigation, writing – review and editing. **Nerea Jauregizar:** conceptualization, investigation, supervision, writing – review and editing. **Teresa Morera-Herrerias:**

conceptualization, investigation, supervision, writing – review and editing.

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to Raphaëlle Bidgood for her assistance with language editing and her valuable comments on the manuscript.

Ethics Statement

This study was approved by the institutional review board of Galdakao-Usansolo Hospital.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

- Ågren, R. 2021. "Worldwide Antipsychotic Drug Search Intensities: Pharmacoepidemiological Estimations Based on Google Trends Data." *Scientific Reports* 11, no. 1: 13136. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92204-0>.
- Arnaiz, A., M. Zumárraga, I. Díez-Altuna, J. J. Uriarte, J. Moro, and M. A. Pérez-Ansorena. 2011. "Oral Health and the Symptoms of Schizophrenia." *Psychiatry Research* 188, no. 1: 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.09.012>.
- Brodtkin, E. S., G. H. Pelton, and L. H. Price. 1996. "Treatment of Clozapine-Induced Parotid Gland Swelling." *American Journal of Psychiatry* 153, no. 3: 445. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.445a>.
- Chan, J. K. N., C. U. Correll, C. S. M. Wong, et al. 2023. "Life Expectancy and Years of Potential Life Lost in People With Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *EClinicalMedicine* 65: 102294. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102294>.
- Chu, K. Y., N. P. Yang, P. Chou, H. J. Chiu, and L. Y. Chi. 2012. "Comparison of Oral Health Between Inpatients With Schizophrenia and Disabled People or the General Population." *Journal of the Formosan Medical Association* 111, no. 4: 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.02.005>.
- Comparelli, A., L. Stampatore, M. Costacurta, and M. Pompili. 2021. "Schizophrenia and Dental Health: A Systematic Review." *Journal of Nervous and Mental Disease* 209, no. 9: 684–690. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001371>.
- Corrigan, F. M., S. MacDonald, and G. P. Reynolds. 1995. "Clozapine-Induced Hypersalivation and the Alpha 2 Adrenoceptor." *British Journal of Psychiatry* 167, no. 3: 412. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.3.412a>.
- Denis, F., K. Goueslard, F. Siu-Paredes, et al. 2020. "Oral Health Treatment Habits of People With Schizophrenia in France: A Retrospective Cohort Study." *PLoS One* 15, no. 3: e0229946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229946>.
- Denis, F., G. Milleret, T. Wallenhorst, M. Carpentier, N. Rude, and B. Trojak. 2019. "Oral Health in Schizophrenia Patients: A French Multicenter Cross-Sectional Study." *La Presse Médicale* 48, no. 2: e89–e99. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.06.018>.
- Drake, R. E., C. Mercer-McFadden, K. T. Mueser, G. J. McHugo, and G. R. Bond. 1998. "Review of Integrated Mental Health and Substance Abuse Treatment for Patients With Dual Disorders." *Schizophrenia Bulletin* 24, no. 4: 589–608. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033351>.

- Ferrazzano, G. F., C. Salerno, C. Bravaccio, A. Ingenito, G. Sangianantoni, and T. Cantile. 2020. "Autism Spectrum Disorders and Oral Health Status: Review of the Literature." *European Journal of Paediatric Dentistry* 21, no. 1: 9–12. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2020.21.01.02>.
- Fornaro, M., C. Caiazza, N. Solini, et al. 2023. "Pharmacological Interventions for Antipsychotic-Related Sialorrhea: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials." *Molecular Psychiatry* 28, no. 9: 3648–3660. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02266-x>.
- Goff, D. C. 2014. "Maintenance Treatment With Long-Acting Injectable Antipsychotics: Comparing Old With New." *JAMA* 311, no. 19: 1973–1974. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4311>.
- Groenewald, F. C. E., and R. M. Kok. 2024. "Side Effects of Clozapine in Older Adults With Treatment-Resistant Schizophrenia Compared to Younger Adults." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 39, no. 1: e6051. <https://doi.org/10.1002/gps.6051>.
- Hazell, L., and S. A. Shakir. 2006. "Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review." *Drug Safety* 29, no. 5: 385–396. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.
- Henderson, D. C., C. P. Borba, T. B. Daley, et al. 2006. "Dietary Intake Profile of Patients With Schizophrenia." *Annals of Clinical Psychiatry* 18, no. 2: 99–105. <https://doi.org/10.1080/10401230600614538>.
- Ho, B. V., C. D. van der Maarel-Wierink, R. de Vries, and F. Lobbezoo. 2023. "Oral Health Care Services for Community-Dwelling Older People With Dementia: A Scoping Review." *Gerodontology* 40, no. 3: 288–298. <https://doi.org/10.1111/ger.12670>.
- Lexicomp. n.d. "Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL." <http://online.lexi.com>.
- European Medicines Agency. 2017. "Guideline on the Use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System." http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf.
- European Medicines Agency. n.d. "Screening for Adverse Reactions in EudraVigilance." https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-EudraVigilance_en.pdf.
- Hu, K. F., P. S. Ho, Y. H. Chou, J. H. Tsai, C. R. Lin, and H. Y. Chuang. 2019. "Periodontal Disease and Effects of Antipsychotic Medications in Patients Newly Diagnosed With Schizophrenia: A Population-Based Retrospective Cohort." *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 29: e49. <https://doi.org/10.1017/S204579601900043X>.
- Iorgulescu, G. 2009. "Saliva Between Normal and Pathological. Important Factors in Determining Systemic and Oral Health." *Journal of Medicine and Life* 2, no. 3: 303–307.
- Kebede, D., A. Fekadu, T. S. Kelkile, et al. 2019. "The 10-Year Functional Outcome of Schizophrenia in Butajira, Ethiopia." *Heliyon* 5, no. 3: e01272. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01272>.
- Kisely, S., H. Baghaie, R. Laloo, D. Siskind, and N. W. Johnson. 2015. "A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Poor Oral Health and Severe Mental Illness." *Psychosomatic Medicine* 77, no. 1: 83–92. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000135>.
- Lally, J., and J. H. MacCabe. 2015. "Antipsychotic Medication in Schizophrenia: A Review." *British Medical Bulletin* 114, no. 1: 169–179. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>.
- Lertxundi, U., A. C. Marquinez, S. Domingo-Echaburu, et al. 2017. "Hiccups in Parkinson's Disease: An Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database and a Review of the Literature." *European Journal of Clinical Pharmacology* 73, no. 9: 1159–1164. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2275-6>.
- Lieberman, J. A., T. S. Stroup, J. P. McEvoy, et al. 2005. "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients With Chronic Schizophrenia." *New England Journal of Medicine* 353, no. 12: 1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>.
- Maher, S., A. Cunningham, N. O'Callaghan, et al. 2016. "Clozapine-Induced Hypersalivation: An Estimate of Prevalence, Severity and Impact on Quality of Life." *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 6, no. 3: 178–184. <https://doi.org/10.1177/2045125316641019>.
- Man, W. H., I. Wilting, P. Souverein, R. Meyboom, T. Egberts, and E. R. Heerdink. 2020. "Reporting Patterns of Sialorrhea Comparing Users of Clozapine to Users of Other Antipsychotics: A Disproportionality Analysis Using VigiBase." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 40, no. 3: 283–286. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001198>.
- Martino, D., V. Karnik, S. Osland, T. R. E. Barnes, and T. M. Pringsheim. 2018. "Movement Disorders Associated With Antipsychotic Medication in People With Schizophrenia: An Overview of Cochrane Reviews and Meta-Analysis." *Canadian Journal of Psychiatry* 63, no. 11: 777392. <https://doi.org/10.1177/0706743718777392>.
- Momen, N. C., O. Plana-Ripoll, E. Agerbo, et al. 2022. "Mortality Associated With Mental Disorders and Comorbid General Medical Conditions." *JAMA Psychiatry* 79, no. 5: 444–453. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>.
- Montastruc, J. L., A. Sommet, H. Bagheri, and M. Lapeyre-Mestre. 2011. "Benefits and Strengths of the Disproportionality Analysis for Identification of Adverse Drug Reactions in a Pharmacovigilance Database." *British Journal of Clinical Pharmacology* 72, no. 6: 905–908. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x>.
- Phipps, K. R., and V. J. Stevens. 1995. "Relative Contribution of Caries and Periodontal Disease in Adult Tooth Loss for an HMO Dental Population." *Journal of Public Health Dentistry* 55, no. 4: 250–252. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.1995.tb02377.x>.
- Praharaj, S. K., M. Arora, and S. Gandotra. 2006. "Clozapine-Induced Sialorrhea: Pathophysiology and Management Strategies." *Psychopharmacology* 185, no. 3: 265–273. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0248-4>.
- Qurashi, I., P. Stephenson, S. Chu, C. Duffy, N. Husain, and I. Chaudhry. 2015. "An Evaluation of Subjective Experiences, Effects and Overall Satisfaction With Clozapine Treatment in a UK Forensic Service." *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 5, no. 3: 146–150. <https://doi.org/10.1177/2045125315581996>.
- Robinson, D., H. Fenn, and J. Yesavage. 1995. "Possible Association of Parotitis With Clozapine." *American Journal of Psychiatry* 152, no. 2: 297. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.297>.
- Saguem, B. N., S. Bouhleb, C. Ben Salem, and B. Ben Hadj Ali. 2015. "Eosinophilia and Parotitis Occurring Early in Clozapine Treatment." *International Journal of Clinical Pharmacy* 37, no. 6: 992–995. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0163-7>.
- Sanagustin, D., M. Martin-Subero, B. Hogg, et al. 2023. "Prevalence of Clozapine-Induced Sialorrhea and Its Effect on Quality of Life." *Psychopharmacology* 240, no. 1: 203–211. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06294-3>.
- Sari, A., M. H. Kokacya, and M. Ide. 2024. "Periodontal Conditions and Association of Periodontitis With Oral-Health-Related Quality of Life in Patients Experiencing Different Episodes of Bipolar Disorder Compared With Healthy Controls." *Journal of Clinical Periodontology* 51, no. 3: 274–287. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13897>.
- Schoretsanitis, G., C. J. Ruan, C. Rohde, et al. 2021. "An Update on the Complex Relationship Between Clozapine and Pneumonia." *Expert Review of Clinical Pharmacology* 14, no. 2: 145–149. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1877135>.
- Stroup, T. S., and N. Gray. 2018. "Management of Common Adverse Effects of Antipsychotic Medications." *World Psychiatry* 17, no. 3: 341–356. <https://doi.org/10.1002/wps.20567>.
- van der Horst, M. Z., Y. Meijer, N. de Boer, et al. 2023. "Comprehensive Dissection of Prevalence Rates, Sex Differences, and Blood Level-Dependencies of Clozapine-Associated Adverse Drug Reactions."

Psychiatry Research 330: 115539. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115539>.

Wey, M. C., S. Loh, J. G. Doss, A. K. Abu Bakar, and S. Kisely. 2016. "The Oral Health of People With Chronic Schizophrenia: A Neglected Public Health Burden." *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 50, no. 7: 685–694. <https://doi.org/10.1177/0004867415615947>.

Zhou, C., D. J. Nutt, and S. J. Davies. 2022. "Visualizing Classification of Drugs Used in Psychotic Disorders: A 'subway Map' Representing Mechanisms, Established Classes and Informal Categories." *Journal of Psychopharmacology* 36, no. 9: 1007–1015. <https://doi.org/10.1177/02698811221115758>.

Zorn, S. H., S. B. Jones, K. M. Ward, and D. R. Liston. 1994. "Clozapine Is a Potent and Selective Muscarinic M4 Receptor Agonist." *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology Section* 269, no. 3: R1–R2. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90047-7](https://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90047-7).

Supporting Information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section.

ANEXO IV

Comunicaciones a Congresos

2nd Meeting on Translational Pharmacology XLII Annual Spanish Society of Pharmacology Meeting

ESPACIO ADEIT |  
Plaza Virgen de la Paz, 3, Ciutat Vella 46001 Valencia

SEPTEMBER
10-12
2025



Invited societies:



Sociedade Portuguesa de Farmacologia



Asociación Colombiana de Farmacología



**Sociedad Española
de Farmacología**



**fundación
Española de Farmacología**



Poster presentation certificate

"Impact of the COVID-19 pandemic on impulse control disorders associated with dopamine agonist drugs"

Esther Salgueiro Vázquez, Saúl Teijeiro-Suárez, Eloy Suárez-Menéndez, Mar Suárez-Rodríguez, Javier Fra Yáñez, Montserrat García

at the

XLII Spanish Society of Pharmacology Meeting

Celebrated in Valencia on

September 10th – 12th 2025

M. Carmen Montesinos Mezquita
President of the Organizing Committee

Impact of the COVID-19 pandemic on impulse control disorders associated with dopamine agonist drugs

**Esther Salgueiro¹, Saúl Teijeiro-Suárez¹, Eloy Suárez-Menéndez¹,
Mar Suárez-Rodríguez¹, Javier Fra Yáñez^{1,2}, Montserrat García³**

¹*Departamento de Medicina. Área de Farmacología. Universidad de Oviedo. Oviedo. España*

²*Unidad de Farmacia de Salud, Dirección Atención y Evaluación Sanitaria del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). Oviedo. España*

³*Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital. Bilbao. España*

E-mail: salgueiroesther@uniovi.es

Background: Impulse control disorders (ICD), including pathological gambling, compulsive shopping, hypersexuality, binge eating, etc., are known adverse drug reactions to dopaminergic therapy¹⁻⁴. The impact of confinement with major lifestyle changes triggered by the COVID-19 pandemic on the risk of dopamine agonist drug-induced ICD is unknown. This study aimed to assess the effect of the COVID-19 pandemic on the association between exposure to dopaminergic agonist drugs and the risk of developing ICD.

Material and methods: A study based on spontaneous reporting data from the European Pharmacovigilance Database (EudraVigilance) was performed. The following were compared between the two periods under study (11/03/2018/-10/03/2020 [P1] and 11/03/2020-10/03/2022 [P2]): 1) demographic and clinical characteristics of individual cases, and 2) the disproportionality reporting of dopaminergic agonist drug-induced ICD (ROR, *reporting odds ratio* [IC 95 %]), through a case/non case analysis.

Results: 365 reports of suspected ICD caused by dopaminergic agonist drugs were analysed. There were no statistically significant differences in either the mean age (around 57 years in P1 and P2) or the sex of the patients. Following the onset of the pandemic, the mean $\pm$ SE number of ICDs per patient increased from 1.3 ± 0.04 in P1 (n= 244 patients) to 1.5 ± 0.1 in P2 (n= 121 patients). A disproportionality analysis of impulse control disorders in relation to dopaminergic agonist drugs revealed pramipexole and ropinirole to have the highest ROR (95% CI) values: pramipexole 130.78 (108.07-158.27) at P1 and 168.89 (130.14-219.19) at P2; ropinirole 84.92 (61.50-117.26) at P1 and 146.78 (100.82-213.71) at P2. This could be related to their binding affinity for the D3 receptor⁴ and/or their mode of administration. Moreover, the increase in ROR at P2 in the disproportionality analysis of each ICD against all dopaminergic agonist drugs combined also indicated the impact of the pandemic that triggered them.

Conclusions: The outcomes of our study highlight of closely monitoring of patients treated with dopaminergic agonist drugs, as well as informing patients and their social circles about these possible adverse reactions, especially in stressful situations which may contribute to impulsive behaviours, such as during the pandemic.

References:

1. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf.* 2018;41:19-75.
2. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67:589-95.
3. De Wit LE, Wilting I, Souverein PC, van der Pol P, Egberts TCG. Impulse control disorders associated with dopaminergic drugs: A disproportionality analysis using vigibase. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2022;58:30-8.
4. Fusaroli M, Giunchi V, Battini V, Gringeri M, Rimondini R, Menchetti M, et al. Exploring the underlying mechanisms of drug-induced impulse control disorders: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;77:160-7.

TOPIC OF THE PRESENTATION:

- ☐ Receptors & Ion Channels
- ☐ Pharmacogenomics & Toxicology
- ☐ Cancer
- ☐ Cardiovascular
- ☒ Neuropharmacology
- ☐ Inflammation
- ☐ Pain
- ☐ Nanopharmacology
- ☐ Natural Products
- ☐ Teaching Pharmacology
- ☐ Others

IS THE PRESENTING AUTHOR A YOUNG RESEARCHER/INNOVATOR (any individual below 40 years of age):

- ☐ yes
- ☒ no

IS THE PRESENTING AUTHOR A PhD STUDENT:

- ☐ yes
- ☒ no