

Pregabalina Necrólise Epidérmica Tóxica



A utilização de pregabalina foi associada a casos raros de Necrólise Epidérmica Tóxica, por vezes fatais.

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) partilham o mesmo mecanismo biológico, podendo considerar-se dentro de um espectro em que a NET se encontra no extremo de gravidade e mortalidade do continuum.

A pregabalina é um análogo do ácido gama-aminobutírico que se liga a uma subunidade auxiliar dos canais de cálcio dependentes da voltagem no sistema nervoso central. Foi autorizada pela primeira vez na União Europeia em 2004, existindo atualmente sob um grande número de marcas. A pregabalina está indicada em doentes adultos, para o tratamento da dor neuropática periférica e central, da epilepsia (como terapia adjuvante para as crises parciais com ou sem generalização secundária), bem como do transtorno de ansiedade generalizada.

A SSJ foi listada em 2007 no RCM do medicamento original contendo pregabalina. Entretanto, desde então, foram relatados casos de reações adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions - SCARs*), como NET, incluindo casos com risco de vida e fatais. A NET representa uma verdadeira emergência médica, pelo que a descontinuação do medicamento suspeito, quando aplicável, deve ser realizada imediatamente e o tratamento instituído prontamente, sendo o diagnóstico precoce essencial para o prognóstico.

Durante a avaliação deste [sinal de segurança](#) a nível europeu, finalizada em janeiro de 2022, procedeu-se a uma revisão de todos os dados disponíveis de estudos pré-clínicos e clínicos, da literatura e da base de dados europeia de reações adversas (EudraVigilance); foi efetuada também uma análise cumulativa de casos pós-comercialização de NET, SSJ/NET e afins. Tendo em consideração o mecanismo fisiopatológico e as características clínicas da NET, uma SCAR mais grave do que a SJS, já previamente descrita como RAM possível da pregabalina, concluiu-se pela necessidade de uma atualização das informações sobre os medicamentos contendo pregabalina. A Agência Europeia do Medicamento considerou, assim, que os textos dos **RCM** devem ser alterados para conter a seguinte nova informação:

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas raramente reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com pregabalina. Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a terapêutica com pregabalina deve ser imediatamente descontinuada e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme adequado).

FICHA TÉCNICA

Diretora: Márcia Silva

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Adriana Gamboa, Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Magda Pedro, Márcia Silva, Patrícia Catalão, João Paulo Fernandes, Gonçalo Almeida, Luís Vitor Silva.

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed



Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
[registre-se aqui!](#)

4.8. Efeitos indesejáveis [...] raros: Necrólise epidérmica tóxica

No **Folheto Informativo** dirigido aos utentes, os sinais e sintomas de alerta ficam referenciados da seguinte forma na Secção “Efeitos indesejáveis possíveis”:

[...] reação cutânea grave caracterizada por áreas de pele avermelhadas não inchadas, em forma de alvo ou circulares, no tronco, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser antecedidas de febre e sintomas do tipo gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica). [...] Em caso de inchaço da cara ou da língua ou se a pele ficar vermelha e começar a criar bolhas ou a descamar, deve procurar aconselhamento médico imediato.

Adriana Gamboa

	Intervalo entre início da exposição ao medicamento e início da reação	Sinais e sintomas gerais	Características cutâneas	Aspetos laboratoriais	Principais órgãos envolvidos	Características histológicas
SJS e NET	4-28 dias	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, síndrome gripal, sintomas do trato respiratório	Bolhas, exfoliação cutânea extensa (SJS $< 10\%$, NET $\geq 30\%$, SJS-NET 10-30%), eritema confluyente, lesões em alvo atípicas, púrpura, sinal de Nikolsky (descolamento da pele por deslizamento digital com pressão)	Linfopenia, neutropenia transitória, compromisso renal	Ouvidos, nariz e garganta, pulmão, trato intestinal, fígado, rim	Necrose em toda a espessura da epiderme, necrose focal dos anexos cutâneos e de queratinócitos, moderado infiltrado dérmico com células mononucleares, teste de imunofluorescência direta negativo

Adaptado de: Duong TA et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017; 390: 1996–201.

Reveja aqui o essencial sobre SCARs

RAM na Literatura

Prevenção de reações de hipersensibilidade retardada e HLA



As reações adversas idiossincráticas (tipo B) de mediação imunológica incluem o subconjunto de **reações de hipersensibilidade retardada (RHS)** que ocorrem seis ou mais horas após a exposição ao fármaco e estão relacionadas com a ativação de células T citotóxicas contra tecidos do próprio (*self*), geralmente da pele, mas também de outros órgãos como o fígado, pulmões, rins, coração.

As **RHS cutâneas** apresentam-se de forma variada, mais frequentemente como exantemas máculo-papulares. No entanto, podem também manifestar-se fenótipos potencialmente de elevada gravidade e até letais como **DRESS** (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), ou o espectro **SSJ/NET** (síndrome de Stevens-Johnson / necrólise epidérmica tóxica).

O **complexo HLA** (*human leucocyte antigen*) exerce um papel central na tolerância do organismo aos seus próprios antígenos (*self*) através da sua apresentação às células T. Inversamente, está também envolvido na apresentação de antígenos estranhos para que se efetue a sua destruição citotóxica. Em qualquer caso, um dos requisitos para a ativação das células T é o chamado sinal 1, uma interação altamente específica entre HLA, antígeno e célula T, através de receptores específicos desta.

Desde 2002 que se vêm descrevendo alelos HLA de risco para diversas RHS. No caso da **síndrome de hipersensibilidade ao abacavir** (fármaco antirretroviral utilizado no tratamento da infeção pelo VIH), que se manifesta em geral nas primeiras semanas de exposição ao fármaco, por febre, náuseas, diarreia e, por vezes, exantema, está demonstrado que o alelo HLA-B*57:01 tem um valor preditivo negativo (VPN) de 100% (embora com um valor preditivo positivo de apenas 55%). A determinação de um VPN tão elevado veio permitir um considerável nível de confiança na prescrição de abacavir nos indivíduos sem o alelo de risco, tendo sido quase totalmente eliminada a ocorrência de síndrome de hipersensibilidade.

Entretanto, para a larga maioria dos medicamentos que podem originar manifestações de hipersensibilidade retardada, **as associações HLA têm valores preditivos reduzidos**, havendo ainda a questão de que uma associação HLA relevante para uma população/etnia pode não o ser para outras. Para que aumente o valor preditivo da testagem de HLA de risco relevantes para mais fármacos e reações adversas, são necessários estudos que examinem os múltiplos fatores genéticos e ambientais em causa.

Nesta “mini-revisão”, os autores abordam novos aspetos imunológicos, farmacológicos e genéticos subjacentes às RAM associadas ao HLA, bem como o seu potencial impacto futuro na clínica do dia-a-dia.

• [Deshpande P et al. Immunopharmacogenomics: Mechanisms of HLA-Associated Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Sep;110\(3\):607-615. doi: 10.1002/cpt.2343.](#)

Excipientes: informação de segurança no Folheto Informativo – 4ª parte

E



Excipiente	Via(s) de administração	Informação no Folheto Informativo	Comentários
Etanol	Cutânea	<p><i>Este medicamento contém x mg de álcool (etanol) em cada <unidade de dose><unidade de volume> <que é equivalente a x mg/<massa><volume>> (y% m/<m><v>).</i></p> <p><i>Pode causar sensação de queimadura na pele lesionada.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Em recém-nascidos, concentrações elevadas de etanol (especialmente quando um medicamento tópico é aplicado sob oclusão) podem causar reações locais graves e toxicidade sistêmica devido a absorção significativa através da pele imatura. Dependendo do produto e da concentração de etanol, pode ser necessária a advertência "inflamável", bem como advertências sobre utilização perto de uma chama aberta, cigarros acessos ou certos aparelhos (ex.: secadores).
	Oral parentérica inalatória	<p>Para todos: <i>Este medicamento contém x mg de álcool (etanol) em cada <unidade de dose><unidade de volume> <que é equivalente a x mg/<massa><volume>> <(y% m/<m><v>)>. A quantidade em <dose><volume> deste medicamento é equivalente a menos de A ml de cerveja ou B ml de vinho.</i></p> <p>Para medicamentos com limite zero de teor de etanol: <i>A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.</i></p> <p>Para medicamentos com limite, tanto de 15 como de 75 mg/Kg de etanol por dose: <i>O álcool presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar outros medicamentos.</i> <i>Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.</i> <i>Se é dependente de álcool, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.</i></p> <p>Para medicamentos com limite de 15 mg/Kg de etanol por dose: <i>É pouco provável que a quantidade de álcool neste medicamento tenha efeitos em adultos e adolescentes, e é pouco provável que os seus efeitos em crianças sejam perceptíveis. Pode ter alguns efeitos em crianças mais pequenas, como por exemplo sonolência.</i></p> <p>Para medicamentos com limite de 75 mg/Kg de etanol por dose: <i>É provável que o álcool presente nesta preparação afete as crianças. Estes efeitos podem incluir sonolência e alterações no comportamento. Pode também afetar a sua capacidade de concentração e participação em atividades físicas.</i> <i>A quantidade de álcool presente neste medicamento pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Isto porque, pode afetar a sua capacidade de decisão e a rapidez de reação.</i> <i>Se tiver epilepsia ou problemas de fígado, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Para calcular o volume equivalente de cerveja e vinho, assume-se um conteúdo em etanol na cerveja de 5% v/v (álcool por volume), que é equivalente a 4% m/v, e um conteúdo em etanol no vinho de 12,5 % v/v ou 10% m/v (a gravidade específica do etanol é cerca de 0,8). Os volumes de cerveja e vinho (A e B) são arredondados para o número inteiro seguinte. Quando o etanol está presente como um componente do processo de fabrico (por exemplo no revestimento de comprimidos) ou como solvente de extração e é evaporado, não é necessário mencioná-lo. Quando uma dose é dada durante um período prolongado (ex.: por perfusão lenta durante várias horas), o aumento da concentração de álcool no sangue será inferior e os seus efeitos podem ser reduzidos. Nestes casos, o Folheto Informativo e o Resumo das Características do Medicamento devem incluir uma frase, como por ex.: Como este medicamento é habitualmente dado de forma lenta durante XX horas, os efeitos do álcool podem ser reduzidos.

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Ambrisentano <i>Volibris</i>	Doentes	Cartão lembrete 28-01-2022
Dostarlimab <i>Jemperli</i>	Doentes	Cartão 13-01-2022
Lenalidomida <i>Lenalidomida Accord</i> <i>Lenalidomida Fresenius Kabi</i> <i>Lenalidomida Generis</i> <i>Lenalidomida Krka</i> <i>Lenalidomida Mylan</i> <i>Lenalidomida Pharmakern</i> <i>Lenalidomida Sandoz</i> <i>Lenalidomida Stava</i> <i>Lenalidomida Teva</i> <i>Lenalidomida Zentiva</i>	Médicos: hematologistas Farmacêuticos: diretores de serviços farmacêuticos hospitalares de hospitais com a especialidade de hematologia. Doentes	Informação de segurança Listas de aconselhamento para doentes de sexo: Masculino Feminino com potencial para engravidar Feminino sem potencial para engravidar Formulários para notificação de: Gravidez Evento adverso Livros para doentes de sexo: Masculino Feminino com potencial para engravidar Sexo feminino sem potencial para engravidar 31-01-2022
Mecasermina <i>Increlex</i>	Médicos: especialistas em endocrinologia pediátrica e pediatria que fazem consultas de endocrinologia pediátrica nos hospitais	Informação de segurança 31-01-2022
Micafungina <i>Micafungina Reig Jofre</i>	Médicos: infeciologistas e diretores dos serviços de cuidados intensivos, infeciologia, medicina interna, cirurgia geral, microbiologia, unidade de transplante e pediatria	Lista de verificação para prescrição 12-01-2022
Patisiran <i>Onpattro</i>	Médicos: prescritores (neurologistas especializados em doenças neuromusculares e/ou neurofisiologia) dos centros envolvidos no tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina Doentes	Guia: utilização segura em contexto domiciliário Guia: utilização segura no domicílio 29-01-2022

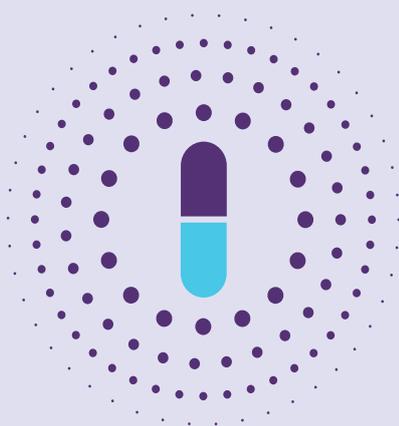
Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Tofacitinib <i>Xeljanz</i>	Médicos: reumatologistas, internistas e dermatologistas (artrite reumatoide e artrite psoriática); pediatras (artrite idiopática juvenil); gastroenterologistas (colite ulcerosa) Farmacêuticos: hospitalares Doentes	Guia para o médico prescritor Checklist de início de tratamento para o prescritor Checklist de tratamento de manutenção para o prescritor Cartão de alerta 26-01-2022
Trastuzumab emtansina <i>Kadcyla</i>	Médicos: oncologistas, radioterapeutas, cirurgiões gerais, ginecologistas e internistas, responsáveis pela senologia e com experiência na utilização de terapêuticas anti-HER2 Enfermeiros: hospitalares Farmacêuticos: hospitalares	Guia para profissionais de saúde 04-01-2022

Compilado por Patrícia Catalão



Portal **RAM**

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Notifique reações adversas [aqui](#).

Esclareça dúvidas sobre utilização do Portal [aqui](#).