

Epilepsie: bewust niet uitgewerkt

In dit document staan nog niet uitgewerkte contra-indicatiebewakingen waarvoor de gevonden informatie wijst op een nee/nee-bewaking. Voor deze contra-indicatiebewakingen is informatie gezocht n.a.v. aanmelding van nieuwe geneesmiddelenproducten voor de G-Standaard, meldingen vanuit de praktijk, informatie uit nieuwe literatuur of uit bijgewerkte SmPC's. Of er is informatie gezocht bij het updaten van een oudere contra-indicatie.

Deze contra-indicatiebewakingen werken we NIET uit. Ze zullen dan ook niet worden opgenomen in de G-Standaard en Health Base Medicatiebewaking.

Geneesmiddel(groep)	Toelichting	Datum uitgewerkt	Datum akkoord werkgroep
Desmopressine	Aanleiding/SPC: Desmopressine-acetaat Teva 0,1 mg en 0,2 mg tabletten (Update 05/02/24). Rubriek 4.4: Het geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden toegediend en de dosis dient zonodig te worden verlaagd bij patiënten die lijden aan epilepsie. Pubmed/Embase: (epilepsy OR seizures) AND desmopressin Er zijn alleen case-reports beschikbaar over het optreden van convulsies bij desmopressinegebruikers zonder voorgeschiedenis van epilepsie. Deze case-reports gaan over convulsies die het gevolg zijn van een hyponatriëmie door desmopressinegebruik. Er is geen literatuur beschikbaar die stelt dat de kans op een hyponatriëmie en daarmee convulsies door desmopressine groter zou zijn bij epilepsiepatiënten dan bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van epilepsie. Conclusie: bewust niet uitwerken (N/N). Er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van desmopressine leidt tot een toename van het aantal epileptische insulten bij patiënten met reeds bestaande epilepsie. Het risico op een hyponatriëmie is niet anders bij epilepsiepatiënten dan bij de normale populatie.	02-09-2024	08-11-2024
Ciclosporine	Aanleiding/SPC Neoral (24-05-2023): <u>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</u> convulsies bij 1-10%.	14-02-2024	12-04-2024

	Zoektermen: PUBMED (03-01-2024): (epilepsy OR seizure OR convulsion) AND (cyclosporin) Embase (03-01-2024): 'cyclosporin'/exp AND ('epilepsy'/exp OR 'seizure'/exp OR 'convulsion'/exp) meer dan 547 hits Ciclosporine kan zorgen voor neurotoxiciteit en mogelijk verhoogd risico op insulten. Daarbij wordt ook opgemerkt dat transplantatiepatiënten door andere factoren een verhoogd risico hebben op convulsies. Naar de neurotoxische effecten van ciclosporine zijn veel retrospectieve studies gedaan met een lange observatieperioden. In geen enkele studie komt naar voren dat insulten bij gebruik van ciclosporine vaker voorkomen bij patiënten met reeds bestaande epilepsie t.o.v. bij patiënten die niet eerder een epileptisch insult hebben gehad. Uit de casuïstiek die is beschreven in de literatuur, blijken insulten voornamelijk voor te komen bij patiënt met ciclosporinespiegels ver boven de therapeutische waarde, die bij deze hoge spiegels neurotoxiciteit ontwikkelden. De neurotoxiciteit werd meestal voorafgegaan door systemische hypertensie. Ook een infectie, hypocholesterolemie en corticosteroïd gebruik worden aangemerkt als uitlokkende factor voor bijwerkingen van ciclosporine op het centraal zenuwstelsel bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan. Na staken van ciclosporine verdwenen de afwijkingen in het EEG en traden geen insulten meer op. In meerdere studies zijn er duidelijke aanwijzingen dat ciclosporine directe effecten heeft op de neuronale prikkelgeleiding door remming van het GABA systeem. Deze synaptische overdracht kan o.a. bijdragen aan de convulsies die worden gezien bij klinische neurotoxiciteit veroorzaakt door ciclosporine. Conclusie: Bewust niet uitwerken (N/N) Insulten treden voornamelijk op bij patiënten met ciclosporinespiegels ver boven de therapeutische waarde. Deze patiënten ontwikkelden neurotoxiciteit.		
Voclosporine	Aanleiding/SPC Lupkynis (15-09-2022): <u>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.</u> Neurotoxiciteit Patiënten die immunosuppressieve therapieën krijgen, waaronder voclosporine, hebben een verhoogd risico van neurotoxiciteit (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op nieuwe of verergerde neurologische symptomen, waaronder insulten, tremors of klachten en verschijnselen die wijzen op posterieur reversibel encefalopathiesyndroom	14-02-2024	12-04-2024

	(PRES) en indien deze symptomen optreden dient verlaging van de dosis of stopzetting van voclosporine te worden overwogen. Zoektermen: PUBMED (03-01-2024): (epilepsy OR seizure OR convulsion) AND (voclosporin) Embase (03-01-2024): ' voclosporin'/exp AND ('epilepsy'/exp OR 'seizure'/exp OR 'convulsion'/exp) Geen relevante zoekresultaten op Pubmed en Embase. De eventuele verhoogde incidentie van neurotoxiciteit en epileptische insulten door ciclosporine lijkt geen groepseffect voor de calcineurineremmers. Het is mogelijk dat het gaat om een bijwerking van alle immunosuppressiva. Qua kinetiek/ metabolisme zijn voclosporine en ciclosporine niet aan elkaar verwant. Ook zijn er geen relevante (registratie) studies in de literatuur gevonden waaruit een verhoogd risico op epileptische aanvallen/ convulsies wordt gevonden bij patiënten die worden behandeld met voclosporine. Conclusie: Bewust niet uitwerken (N/N) Er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van voclosporine leidt tot een toename van het aantal epileptische insulten bij patiënten met reeds bestaande epilepsie.		
Deflazacort	Aanleiding/SPC Deflazacort Vital Pharma Nordic (19-05-2022): <u>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:</u> In de volgende gevallen moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen voordat met een behandeling met glucocorticoiden wordt begonnen: o.a. epilepsie. Zoektermen: PUBMED (03-01-2024): (epilepsy OR seizure OR convulsion) AND (deflazacort) Embase (03-01-2024): ' deflazacort'/exp AND ('epilepsy'/exp OR 'seizure'/exp OR 'convulsion'/exp) 5 hits In de beschikbare literatuur zijn geen aanwijzingen dat gebruik van deflazacort leidt tot een toename van het aantal epileptische insulten bij patiënten met reeds bestaande epilepsie. In een studie wordt deflazacort zelfs effectief en veilig bevonden bij de behandeling van drug-resistent epilepsie (waarbij het vergeleken wordt met hydrocortison)(1).	15-02-2024	12-04-2024

	(1) Grosso S, Farnetani M, Mostardini R, Cordelli D, Berardi R, Balestri P. A comparative study of hydrocortisone versus deflazacort in drug-resistant epilepsy of childhood. Epilepsy Res. 2008 Sep;81(1):80-5. Conclusie: Bewust niet uitwerken (N/N) Er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van deflazacort leidt tot een toename van het aantal epileptische insulten bij patiënten met reeds bestaande epilepsie.		
Pemigatinib	Aanleiding: SmPC Pemigatinib 4.4 Waarschuwingen Hyperfosfatemie: Langdurige hyperfosfatemie kan neerslag van calciumfosfaat kristallen veroorzaken, wat kan leiden tot hypocalciëmie, mineralisatie van weke delen, anemie, secundaire hyperparathyreoïdie, spierkrampen, convulsieactiviteit, verlenging van het QT-interval en hartritme stoorsen. Aanbevelingen voor de behandeling van hyperfosfatemie zijn onder meer fosfaatarm dieet, toediening van fosfaatverlagende therapie en dosisaanpassing indien vereist (zie rubriek 4.2). Ernstige hypofosfatemie kan gepaard gaan met verwardheid, convulsies, focale neurologische bevindingen, hartfalen, ademhalingsfalen, spierzwakte, rabdomyolyse en hemolytische anemie (zie rubriek 4.2) Voor patiënten met hyperfosfatemie of hypofosfatemie worden bijkomend nauwlettende monitoring en follow-up aanbevolen met betrekking tot ontregeling van de botmineralisatie. Zoektermen: PUBMED (03-01-2023): (epilepsy OR seizure OR convulsion) AND (pemigatinib) Geen resultaten. EMBASE (03-01-2023): 'pemigatinib'/exp AND ('epilepsy'/exp OR 'seizure'/exp OR 'convulsion'/exp) Geen relevante resultaten. Conclusie: bewust niet uitwerken (N/N); geen relevante literatuur gevonden + betreft geprotocolleerde zorg d.m.v. monitoring van de serumfosfaatspiegel.	12-01-2023	04-04-2023
Buspiron	Aanleiding: In de SPC van buspiron is in 4.3 toegevoegd: Patiënten met epilepsie 4.4: Het effect van buspiron bij patiënten met epilepsie in de anamnese is nog niet voldoende onderzocht. Buspiron heeft geen anticonvulsief effect in dierexperimenteel onderzoek. Het gebruik van buspiron bij deze patiënten wordt derhalve niet aanbevolen. Search op pubmed (12-11-2021) levert geen onderzoeken op die een negatieve associatie laten zien:	12-11-2021	07-04-2022

	-Studie die zegt dat buspiron epileptische aanvallen niet verergerde (Pranzatelli, M. R., Franz, D., Tate, E., & Martens, J. M. (1993). Buspirone in progressive myoclonus epilepsy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 56(1), 114–115. -Beschrijvende review die stelt dat buspiron positieve effecten kan hebben bij patiënten met angst en epilepsie. Er wordt momenteel een studie uitgevoerd maar er zijn nog geen resultaten (Mula M. (2018). Pharmacological treatment of anxiety disorders in adults with epilepsy. Expert opinion on pharmacotherapy, 19(17), 1867–1874. Conclusie: bewust niet uitwerken.		
Apalutamide	Aanleiding/SPC: Erleada (19/03/2019) Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Epileptisch insult Erleada wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische insulden of andere predisponerende factoren waaronder - maar niet uitsluitend - onderliggende hersenschade, recente beroerte (binnen één jaar), primaire hersentumoren of hersenmetastases. Als tijdens behandeling met Erleada een insult optreedt, dient de behandeling permanent gestopt te worden. Het risico op een epileptisch insult kan verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de insuldrempel verlagen. Epileptische insulden kwamen in klinische studies voor bij 0,2% van de patiënten die Erleada kregen. In deze studies werden patiënten met een voorgeschiedenis van een epileptisch insult of predisponerende factoren voor insult uitgesloten. Er is geen klinische ervaring met het opnieuw toedienen van Erleada aan patiënten bij wie zich een epileptisch insult heeft voorgedaan. EPAR assessment report Erleada: Seizure: two (0.2%) events of seizure were reported, both during study ARN-509-003. One of the events was considered to be related to study drug while the other occurred in the context of a trauma after a fall. In both cases, apalutamide treatment was discontinued, as per protocol. Regarding non clinical data, apalutamide has been associated with a potential for seizure, considering the inhibition of GABA A receptor as the mechanism for the seizure observed in non clinical studies. Convulsions have also been reported in clinical trials with enzalutamide, a potent androgen receptor signalling inhibitor. Nevertheless, neurologic events could be underestimated since patients with predisposing conditions or concomitant medications that could lower the seizure threshold were excluded. Pubmed/Embase: zoektermen (Epilepsy OR seizures OR convulsion) AND apalutamide Geen relevante hits. Conclusie: Apalutamide wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie door de fabrikant. In klinische studies trad bij 0,2% van de patiënten met apalutamide een epileptische	30-01-2020	30-03-2020

	aanval op maar deze patiënten hadden geen epilepsie in de voorgeschiedenis. Een theoretisch mechanisme voor het optreden van epileptische aanvallen is remming van GABA A receptoren door apalutamide. In de literatuur is geen aanvullende bewijs gevonden voor verergering van epilepsie/optreden van epileptische aanvallen door apalutamide bij patiënten met epilepsie. Wegens het ontbreken van onderbouwing wordt apalutamide niet bewaakt bij CI epilepsie.		
Fingolimod	Aanleiding SPC Gilenya fingolimod n.a.v. DHPC 4.4 waarschuwingen, pediatrische patiënten Het veiligheidsprofiel van kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen en daarom gelden de waarschuwingen en voorzorgen voor volwassenen ook voor kinderen. In het bijzonder moet het volgende worden opgemerkt bij het voorschrijven van Gilenya aan kinderen: ... In de gecontroleerde pediatrische studie D2311 zijn gevallen van convulsies, angst, depressieve gemoedstoestand en depressie gemeld met een hogere incidentie bij patiënten die met fingolimod werden behandeld vergeleken met patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld. Voorzichtigheid is geboden in deze subgroep patiënten (zie 'Pediatrische patiënten' in rubriek 4.8). 4.8 bijwerkingen Convulsies: soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) <u>Pediatrische patiënten:</u> In de pediatrische studie zijn gevallen van convulsies gemeld bij 5,6% van de patiënten die behandeld werden met fingolimod en bij 0,9% van de patiënten die behandeld werden met interferon bèta-1a Studie D2311 uit de SPC (Chitnis et al 2018; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis) betrof een studie met 215 kinderen van 10 tot 17 jaar oud met multiple sclerose. Patiënten die in de afgelopen 12 maanden epileptische aanvallen of niet-epileptische convulsies hadden waren geëxcludeerd. Dosering fingolimod was standaard: 0.5 mg/dag (of 0.25/dag indien ≤ 40 kg). Bij 5,6% van de patiënten die fingolimod kregen (6 patiënten) werden convulsies gemeld ten opzichte van 0,9% van de patiënten (1 patiënt) die interferon Beta-1A kregen. Pubmed/embase: zoektermen (Epilepsy OR epilepsy OR seizures OR convulsion) AND Fingolimod. Geen relevante hits Conclusie: (vooralsnog) niet bewaken. Geen relevantie studies gevonden over verergering of uitlokken van convulsies bij patiënten met epilepsie door gebruik van fingolimod. De studie waarnaar de fabrikant verwijst laat een risico zien op convulsies door fingolimod bij kinderen zonder voorgeschiedenis van epilepsie. Het is dus onbekend of patiënten (zowel volwassenen	04-02-2020	30-03-2020

	als kinderen) met epilepsie een verhoogde kans hebben op verslechtering van hun epilepsie. Daarnaast is het mechanisme onbekend en zijn er studies in muizen die juist een anti-convulsief effect laten zien.		
Dexamfetamine	Aanleiding/SPC: Amfexa 5 mg tabletten – 10 februari 2016 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Toevallen Dexamfetamine moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met epilepsie. Dexamfetamine kan de convulsiedrempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen, bij patiënten met eerdere EEG-afwijkingen bij afwezige toevallen, en zelden bij patiënten zonder voorgeschiedenis van convulsies en EEG-afwijkingen. Indien de frequentie van de toevallen toeneemt, of als er zich nieuwe toevallen voordoen, dient dexamfetamine te worden gestaakt. Pubmed/Embase: Geen relevantie studies gevonden over verergering of uitlokken van convulsies bij patiënten met epilepsie na dexamfetaminegebruik. Tevens zijn er geen studies bekend bij het uitlokken van convulsies door dexamfetaminegebruik bij patiënten zonder voorgeschiedenis van epilepsie. Er zijn enkele dierstudies over effect van dexamfetamine op de hersenen en mogelijke neurotoxiciteit maar het mechanisme van verlagen van de convulsiedrempel is niet helemaal opgehelderd. De waarschuwing van de fabrikant lijkt voornamelijk gebaseerd te zijn op een theoretisch mechanisme. Navraag fabrikant: waarop is gebaseerd dat dexamfetamine de convulsiedrempel kan verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen? <i>Antwoord fabrikant Medice:</i> Dexamfetamine should be used with caution in patients with epilepsy. There is no contraindication for the use of dexamfetamine in ADHD patients with comorbide epilepsy. Doctors should be aware, that dexamfetamine may lower the convulsive threshold in patients with prior history of seizures, in patients with prior EEG abnormalities in the absence of seizures, and rarely in patients without a history of convulsions and no EEG abnormalities. For further information please refer to: Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, Döpfner M, Hamilton R, Hollis C, Holtmann M, Hulpke-Wette M, Lecendreux M, Rosenthal E, Rothenberger A, Santosh P, Sergeant J, Simonoff E, Sonuga-Barke E, Wong IC, Zuddas A, Steinhausen HC, Taylor E; European Guidelines Group. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2011 Jan;20(1):17-37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012210/pdf/787_2010_Article_140.pdf	17-07-2018	29-10-2018

	Conclusie: Vanwege gebrek aan verdere onderbouwing vooralsnog niet bewaken.		
Tapentadol (nee/nee-bewaking Epilepsie:opioïden)	Update SmPC tapentadol - rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (update 2-8-2018) Convulsies PALEXIA is niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een convulsieve aandoening; dergelijke patiënten waren uitgesloten van klinisch onderzoek. Net als andere analgetica met muopioïdagonistische werking wordt PALEXIA niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een convulsieve aandoening of met een aandoening waarbij de patiënt risico op convulsies loopt. Pubmed: studie van Stollenwerk meldt dat in preklinische data in dieren convulsies zijn waargenomen bij toxische doses tapentadol. In klinische fase 2,3,en 4 studies zijn convulsies niet gezien. De auteurs concluderen het volgende: Overall, post-marketing tapentadol exposure including administration to subjects with a medical history of convulsion risk factors (excluded in clinical trials) did not identify a risk beyond the existing knowledge. The occurrence of convulsions under tapentadol treatment is low, and this adverse drug reaction has been listed as rare. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778188/	23-08-2018	29-10-2018