

CVA (hersenenbloeding): 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
Roxadustat/vadadustat	Aanleiding: SmPC Vafseo (vadadustat) <u>Rubriek 4.1</u> Vafseo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie bij chronische nierziekte (chronic kidney disease, CKD) bij volwassenen die chronische onderhoudsdialyse krijgen. <u>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Cardiovasculair risico en risico op mortaliteit In gecontroleerde klinische onderzoeken hadden patiënten met dialyseafhankelijke (dialysis-dependent, DD) CKD die met Vafseo werden behandeld risico's op overlijden, hartinfarct en beroerte die vergelijkbaar zijn met darbepoëetine alfa (zie rubriek 5.1). Patiënten met tekenen en symptomen van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen of beroerte moeten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld volgens de zorgstandaard. Het besluit om de behandeling te onderbreken of te stoppen, moet gebaseerd zijn op een afweging van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt. <u>Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen</u> Cardiovasculaire uitkomsten De incidentie van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) werd onderzocht in het kader van de beoordeling van de veiligheid op lange termijn in de twee wereldwijde onderzoeken naar de werkzaamheid bij DD-CKD-patiënten. Vafseo bereikte het samengestelde primaire eindpunt voor de veiligheid, gedefinieerd als non-inferioriteit van Vafseo ten opzichte	15-05-2024	08-11-2024

	van darbepoëtine alfa voor de tijd tot het optreden van MACE, voor de wereldwijde onderzoekspopulatie (NI-marge 1,3 [HR (95%-BI) was 0,96 (0,83; 1,11)]) (zie tabel 5). Pubmed 15-05-2024: ("Intracranial Hemorrhages"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR intracranial hemorrhage*[tiab] OR ICH [tiab] OR subarachnoid hemorrhage*[tiab] OR cerebral hemorrhage[tiab] OR cerebral bleeding[tiab]) AND (roxadustat OR vadadustat) Embase 15-05-2024: ('brain hemorrhage'/exp OR 'brain hemorrhage' OR 'subarachnoid hemorrhage'/exp OR 'subarachnoid hemorrhage') AND ('roxadustat'/exp OR roxadustat OR 'vadadustat'/exp OR vadadustat) Geen relevante resultaten. Conclusie: bewust niet uitwerken (N/N).		
Zanubritinib	Aanleiding: SmPC Brukinsa (20-11-2021) <u>4.1 Therapeutische indicaties</u> BRUKINSA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie. <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Hemorragie Ernstige en fatale bloedingsvoorvallen zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met BRUKINSA-monotherapie. Bloedingsvoorvallen van graad 3 of hoger, waaronder intracraniële en gastro-intestinale bloedingen, hematurie en hemothorax, zijn bij patiënten gemeld (zie rubriek 4.8). Bloedingen van elke graad, inclusief purpura en petechiën, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten. Het mechanisme van de bloedingsvoorvallen wordt niet goed begrepen. Pubmed search: Intracranial Hemorrhages OR Subarachnoid Hemorrhage OR Subarachnoid Hemorrhage Traumatic AND zanubrutinib Geen relevante hits op pubmed gevonden en ook geen duidelijk beschreven werkingsmechanisme. Conclusie: Bewust niet uitwerken. Ondanks dat in de SmPC van Zanubrutinib hemorragie als waarschuwing wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.	05-10-2022	04-04-2023

Piracetam	Aanleiding/SPC: <u>4.3 Contra-indicaties</u> Patiënten met een hersenbloeding. <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Effecten op de trombocytenaggregatie: Piracetam heeft een effect op de trombocytenaggregatie. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij o.a. patiënten met een hersenbloeding in de anamnese. Pubmed/Embase: (intracranial haemorrhages OR cerebral haemorrhage OR subarachnoid haemorrhage OR subdural hematoma) AND (piracetam) → Geen relevante hits. Richtlijnen: Nederlandse Vereniging voor Neurologie (2013) 'Subarachnoïdale bloeding: Cerebrale ischemie na een SAB' en American Heart Association (2012) 'Guidelines for the management of aneurysmal SAH → Geen vermelding van piracetam Deskundige SHB (neuroloog): Door het effect op de trombocytenaggregatie kan dit middel onder de TAR's worden geplaatst en zou om die reden vermeden kunnen/moeten worden in de acute fase. Conclusie: Aangezien er geen literatuur beschikbaar is over het gebruik van piracetam bij patiënten met een hersenbloeding en het geneesmiddel al sinds 1970 op de markt is, is er onvoldoende bewijs voor het bewaken van piracetam bij CI Hersenbloeding. Aanvullende opmerkingen Werkgroep: Piracetam komt in de praktijk weinig voor. Niet bewaken puur gebaseerd op een farmacologisch mechanisme.	08-12-2022	4-4-2023
Ibrutinib	Aanleiding: SmPC ibrutinib (Imbruvica, 25-06-2021): <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Bloedingsgerelateerde voorvallen Bij patiënten die met IMBRUVICA waren behandeld, zijn meldingen geweest van bloedingen, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van bloedingen zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van bloedingen, enkele fataal, waaronder gastro-intestinale bloeding, intracraniele hemorragie en hematurie. Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met IMBRUVICA te worden toegediend. Het gelijktijdig gebruik van ofwel anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen (plaatjesaggregatieremmers) met IMBRUVICA verhoogt het risico op ernstige bloedingen. Met anticoagulantia werd een hoger risico op ernstige bloedingen vastgesteld dan met	21-06-2022	20-10-2022

	plaatjesaggregatieremmers. Overweeg de risico's en de voordelen van behandeling met anticoagulantia of met plaatjesaggregatieremmers wanneer deze gelijktijdig met IMBRUVICA worden toegediend. Controleer op klachten en symptomen van bloeding. Search 21-06-2022 Pubmed: Ibrutinib AND ((cerebrovascular event OR CVA) AND (bleeding OR hemorrhage)) Ibrutinib AND (Intracranial Hemorrhages OR Subarachnoid Hemorrhage OR "Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic)) Embase ('brain hemorrhage'/exp OR 'subarachnoid hemorrhage'/exp) AND ibrutinib Er zijn 2 studies gevonden waarin vermelding wordt gemaakt van hersenbloeding na ibrutinib-gebruik. In één van de gevonde studies (1) wordt een case beschreven waarbij een patiënt dabigatran en ibrutinib gebruikt. Hierbij worden verhoogde dabigatran plasmaconcentraties gevonden wat kan hebben geleid tot de hersenbloeding. In dit geval zou het gaan om een interactie waardoor deze studie niet relevant is om verder uit te werken. In de tweede studie wordt hersenbloeding genoemd als serious adverse event. Hierbij is het middel niet onderzocht in mensen die eerder een hersenbloeding hebben meegemaakt en gaat het om 1 patient (van de 74 patienten opgenomen in de fase 2 studie) die was overleden aan een hersenbloeding tijdens gebruik van ibrutinib, (1) Quintavalla R, et al. Increased dabigatran plasma concentration during Ibrutinib treatment: a case of cerebral hemorrhage and successful dabigatran reversal by idarucizumab. Aging Clin Exp Res. 2018 Jan;30(1):93-95. (2) Hajek R, et al. A phase 2 study of ibrutinib in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Eur J Haematol. 2020 May;104(5):435-442. Conclusie: Niet bewaken. Er is geen bewijs dat ibrutinib een risicofactor is voor patiënten die eerder een hersenbloeding hebben gehad. Op de case na in het fase II onderzoek is er verder ook geen bewijs dat ibrutinib hersenbloedingen veroorzaakt.		
Cytisinicline	Aanleiding: SmPC Decigatan <u>4.3 Contra-indicaties</u> Een recente beroerte	15-07-2022	

	Pubmed: ("Intracranial Hemorrhages"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic"[Mesh]) AND ((Cytisine) OR (cytisinicline))) Geen relevante studies gevonden Conclusie: Ondanks dat in de SmPC van cytisinicline beroerte als contra-indicatie wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.		
Tixagevimab/cilgavimab	Aanleiding: SmPC Evusheld <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen In de PROVENT-studie ondervonden deelnemers in de EVUSHELD-arm meer ernstige cardiovasculaire bijwerkingen dan die in de placebo-arm (0,7% versus 0,3%), met name coronaire voorvallen (bijv. myocardinfarct). Een kleiner verschil is waargenomen voor trombo-embolische Dosis EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab) Antilichaamdosis Benodigd aantal injectieflacons Uit injectieflacon op te trekken volume 150 mg + 150 mg tixagevimab 150 mg 1 injectieflacon (donkergrijze dop) 1,5 ml cilgavimab 150 mg 1 injectieflacon (witte dop) 1,5 ml 4 voorvallen (0,8% versus 0,6%), met name longembolie. Het merendeel van de proefpersonen had cardiovasculaire risicofactoren en/of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte die het optreden van dergelijke voorvallen zouden kunnen verklaren. Een causaal verband tussen EVUSHELD en deze voorvallen is niet vastgesteld. De risico's en voordelen dienen overwogen te worden voorafgaand aan een behandeling met EVUSHELD bij personen met een hoog risico op cardiovasculaire of trombo-embolische voorvallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiovasculair voorval (met name pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en over de noodzaak onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden. Klinisch significante bloedingstoornissen Zoals bij andere intramusculaire injecties moet EVUSHELD met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis. Pubmed: ("Intracranial Hemorrhages"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic"[Mesh]) AND (cilgavimab) OR (tixagevimab)) Geen relevante studies gevonden Conclusie	15-07-2022	20-10-2022

	Ondanks dat in de SmPC van Cilgavimab / tixagevimab cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen als waarschuwing wordt genoemd, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.		
Esketamine	Aanleiding: SmPC Spravato Rubriek 4.3 Patiënten met een voorgeschiedenis van intracerebrale hemorragie. Rubriek 4.4 Effect op de bloeddruk Spravato kan tijdelijke verhogingen in systolische en/of diastolische bloeddruk veroorzaken, met een piek ongeveer 40 minuten na toediening van het geneesmiddel en een duur van ongeveer 1-2 uur (zie rubriek 4.8). Een aanmerkelijke stijging van de bloeddruk kan na elke behandelsessie optreden. Spravato is gecontra-indiceerd bij patiënten voor wie een verhoging van de bloeddruk of van de intracraniele druk een ernstig risico vormt (zie rubriek 4.3). Alvorens Spravato voor te schrijven, dienen patiënten met andere cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen zorgvuldig te worden beoordeeld om vast te stellen of de mogelijke voordelen van Spravato opwegen tegen het risico ervan. Bij patiënten van wie de bloeddruk voor de toediening van de dosis beoordeeld wordt als verhoogd (algemene richtlijn: >140/90 mmHg voor patiënten <65 jaar en >150/90 mmHg voor patiënten ≥65 jaar), zijn aanpassing van de leefstijl en/of farmacotherapie aangewezen alvorens te beginnen met behandeling met Spravato. Als de bloeddruk voor de toediening van Spravato verhoogd is, dient men bij een beslissing over het uitstel van de behandeling met Spravato rekening te houden met het evenwicht tussen voordeel en risico bij de afzonderlijke patiënten. Na toediening van de dosis dient de bloeddruk te worden gemonitord. De bloeddruk dient ongeveer 40 minuten na toediening gemeten te worden en vervolgens indien klinisch noodzakelijk tot de waardes dalen. Als de bloeddruk gedurende lange tijd verhoogd blijft, dient men direct assistentie te vragen aan een medisch beroepsbeoefenaar met ervaring in bloeddrukbehandeling. Patiënten met symptomen van een hypertensieve crisis dienen onmiddellijk te worden verwezen naar de spoedeisende hulp. Rubriek 4.8 <i>Veranderingen in bloeddruk</i> In klinische studies bij patiënten die Spravato plus een oraal antidepressivum ontvingen, waren de verhogingen in de tijd ongeveer 7 tot 9 mmHg voor de systolische bloeddruk (SBP) en 4 tot 6 mmHg voor de diastolische bloeddruk (DBP) (gemeten 40 minuten na toediening). 1,5 uur na toediening waren deze waarden 2 tot 5 mmHg voor de SBP en 1 tot 3 mmHg voor de DBP (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die esketamine plus een oraal antidepressivum ontvingen, varieerde de frequentie van opvallend abnormale verhogingen van de SBP (toename ≥40 mmHg) van 8% (<65 jaar) tot 17% (≥65 jaar) en de frequentie van opvallend abnormale verhogingen van de	17-02-2021	25-10-2021

	DBP (toename ≥ 25 mmHg) varieerde van 13% (<65 jaar) tot 14% (≥ 65 jaar). De incidentie van verhoogde SBP (≥ 180 mmHg) was 3% en die van de DBP (≥ 110 mmHg) was 4%. Pubmed: esketamine AND ("Intracranial Hemorrhages"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh] OR "Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic"[Mesh]) Geen relevante resultaten Embase: ('brain hemorrhage'/exp OR 'subarachnoid hemorrhage'/exp) AND esketamine Geen relevante resultaten. Conclusie: Bewust niet uitwerken (nee/nee). Esketamine kan de bloeddruk verhogen (niet klin. relevant volgens kader Hypertensie). Deze bloeddrukstijging lijkt de reden te zijn dat esketamine volgens de fabrikant is gecontraïndiceerd bij CVA (hersenbloeding). Dit kan niet worden onderbouwd in de literatuur.		
Selpercatinib	Aanleiding: SmPC Retsevmo: Waarschuwing: Bloedingen Ernstige hemorragische voorvallen, waaronder gevallen van fatale bloedingen, zijn gemeld bij patiënten die selpercatinib kregen. Er moet permanent met selpercatinib worden gestopt bij patiënten met een ernstige of levensbedreigende bloeding. Bijwerkingen: zeer vaak: hemorragie Pubmed: Bij zoekactie op PubMed geen relevante artikelen gevonden. Zoektermen: - selpercatinib AND ((cerebrovascular event OR CVA) AND (bleeding OR hemorrhage)): 0 hits - selpercatinib AND (cerebrovascular event OR CVA): 0 hits Conclusie: Bewust niet uitwerken (nee/nee).	10-03-2021	25-10-2021
Cobimetinib	SPC Cotellic (cobimetinib) 31-08-2018 4.4: Bloedingen, waaronder ernstige bloedingen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor bloedingen. 4.8: Bloedingen werden vaker gemeld in de behandelarm met Cotellic plus vemurafenib dan in de behandelarm met placebo plus vemurafenib (alle types en graden: 13% vs. 7%). De	13-08-2018	29-10-2018

	mediane tijd tot ontstaan was 6,1 maanden in de behandelarm met Cotellic plus vemurafenib. Het merendeel van de voorvallen was graad 1 of 2 en niet ernstig. De meeste voorvallen verdwenen zonder verandering in Cotellic-dosering. Ernstige bloedingen (waaronder intracraniale en maagdarmbloedingen) werden gemeld na het in de handel brengen. EPAR: Fase III study N=254: All bleeding events (all types and Grades: 10% vs 6%). Higher frequencies in the Cotellic plus vemurafenib arm were observed for cerebral haemorrhage (1% vs 0%), gastrointestinal tract hemorrhage (3% vs 1%), reproductive system hemorrhage (2% vs 1%) and haematuria (2% vs 1%) Pubmed ("Intracranial Hemorrhages"[Mesh]) AND "GDC-0973" [Supplementary Concept] 'hemorrhage' AND 'cobimetinib' Embase ('cobimetinib'/exp OR cobimetinib) AND ('brain hemorrhage'/exp OR 'brain hemorrhage') Geen relevante resultaten. Richtlijnen: <i>Richtlijn Oncoline: Advies werkgroep melanoom: Behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016.</i> Geen vermelding hersenbloeding. <i>NICE guideline 2016: Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma.</i> Geen vermelding hersenbloeding. Conclusie: Niet bewaken. Er is geen bewijs dat cobimetinib een risicofactor is voor patiënten die eerder een hersenbloeding hebben gehad. Op de cases na in het fase III onderzoek is er verder ook geen bewijs dat cobimetinib hersenbloedingen veroorzaakt. Van de cases is geen achtergrond informatie beschikbaar dus een risico-gevolg analyse is lastig te maken.		
--	---	--	--