

Afkortingen:

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

BAC = bloedalcoholconcentratie

SPC = Summary of Product Characteristics.

Datum literatuursearch: 07-03-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft brivaracetam ingedeeld in categorie II. De indeling is gemaakt op basis van enkele onderzoeken met psychomotore tests, de incidentie van de subjectieve sedatie en de beoordeling van vergelijkbare middelen.

Categorie II is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5 - 0,8 promille.

Het effect van eenmalige inname is 1 uur na inname maximaal en neemt daarna in 8-12 uur af.

Brivaracetam moet minimaal een week gebruikt zijn voor beoordeeld kan worden of rijden verantwoord is. We adviseren om na elke dosisverhoging een week niet deel te nemen aan het verkeer.

OVERWEGINGEN

Er zijn geen onderzoeken met brivaracetam uitgevoerd specifiek gericht op verkeersdeelname.

Wel zijn er enkele studies met een beperkt aantal psychomotore tests.

Acuut effect

Het qua chemische structuur vergelijkbare levetiracetam is in 2008 ingedeeld in categorie II, maar met onbekende wetenschappelijke onderbouwing.

Brivaracetam lijkt een sterker effect te hebben dan levetiracetam op functies belangrijk voor verkeersdeelname (Kruithof 2017), ook al bij een zeer lage dosering (2 x 10mg) was het effect vergelijkbaar met dat van levetiracetam 500 mg en merkte 33% van de proefpersonen het sederende effect (Meador 2011).

Bij de (beperkte) psychomotore tests was 8 uur na inname geen invloed meer merkbaar (Kruithof 2017, Sargentini 2007). Gevoel van sedatie bij eenmalige inname was duidelijk aanwezig tussen 1 en 6 uur na inname en na 24 uur verdwenen (Schoedel 2018).

Gewenning

Of en na hoeveel tijd gewenning optreedt is niet eenduidig aan te geven. Het enige onderzoek naar de effecten op psychomotore functies na langer gebruik is dat van Witt 2018. De eerste metingen daar zijn na 5 +/-2 dagen.

Subjectieve bijwerkingen (voornamelijk slaperigheid en duizeligheid) zijn het sterkst in de eerste 6 weken van de behandeling, maar zijn nog altijd aanwezig na 12 weken gebruik (Meador 2020, Omdat bij brivaracetam altijd gestart wordt met een lage dosering, die vervolgens wordt opgebouwd, is gekozen voor een periode van een week voor aan het verkeer mag worden deelgenomen (mits de bijwerkingen verdwenen zijn).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]

De halfwaardetijd van brivaracetam is ongeveer 9 uur. Een steady state zal daarom meestal na 2 dagen zijn bereikt.

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Meador KJ, Gevins A, Leese PT, Otoul C, Loring DW. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. <i>Epilepsia</i>. 2011 Feb;52(2):264-72. Randomized controlled trial, cross-over	Deelnemers 16 gezonde vrijwilligers (18-50 jaar) Dosering Brivaracetam 10 mg Levetiracetam 500mg Lorazepam 2 mg Deze dosering werd 2 x gegeven: de avond voor de testdag en de ochtend van de testdag Moment van meten 1,5 uur na inname van de ochtenddosering.	Resultaten Studieopzet 16 gezonde vrijwilligers kregen in deze cross-over randomized controlled trial brivaracetam 10 mg, levetiracetam 500 mg of lorazepam 2 mg de nacht voor de test en op de ochtend van de tests. Het effect werd vanaf 1,5 uur na de tweede inname gemeten. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Reactietijd en psychomotore functies: de symbol Digit Modalities Test (SDMT) werd uitgevoerd. Er was geen statistisch significant verschil met placebo voor brivaracetam of levetiracetam, maar wel voor lorazepam. • Executieve functies: de Stroop Test vertoonde geen statistisch significant verschil met placebo. • Subjectieve sedatie: gemeten met de Visual Analogue Scale for Sedation (VASS): de score voor sedatie komt overeen met die van levetiracetam 500 mg, maar was wel veel lager dan die van 2 mg lorazepam. Verder meldde 33% van de deelnemers slaperigheid. Dat was vergelijkbaar met levetiracetam 500 mg en veel lager dan van lorazepam 2 mg. Opmerkingen KNMP Ondanks dat de gebruikte dosering ver onder de therapeutische dosering is, trad een zeer duidelijke subjectieve slaperigheid op bij 33% van de proefpersonen. De effecten op de tests waren vergelijkbaar met die van 500 mg levetiracetam, wat wél een therapeutische dosering is. In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen vigilantie (aandacht en snelheid informatieverwerking) zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd in deze studie.
Kruithof AC, Watanabe S, Peeters PA, de Kam ML, Zuiker RG, Stevens J, van Gerven JM, Stockis A. <i>Pharmacological</i>	Deelnemers 18 gezonde vrijwilligers (18-55 jaar) Dosering Brivaracetam 200 mg + alcohol 0,06% (tot ca 5 uur na inname)	Resultaten Studieopzet 18 gezonde vrijwilligers kregen in deze cross-over randomized controlled trial brivaracetam 200 mg met of zonder alcohol (BAC 0,06%) en

interactions between brivaracetam and ethanol in healthy males. J Psychopharmacol. 2017 Jul;31(7):915-926 Randomized controlled trial, cross-over	Moment van meten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 en 10 uur na inname van brivaracetam	placebo. Brivaracetam was niet vergeleken met alleen placebo. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname <i>Aandacht en snelheid informatieverwerking:</i> Adaptive tracking: het effect was groter dan dat van een BAC van 0,06%. <i>Reactietijd en psychomotore functies:</i> Body sway: het effect was groter dan dat van een BAC van 0,06%. <i>Sensorisch/perceptuele functies:</i> Saccadic eye movements: het effect was groter dan dat van 0,06% alcohol. Smooth pursuit eye movements. Het effect was vergelijkbaar met dat van een BAC van 0,06% <i>Subjectieve sedatie:</i> a.d.h.v. Visual Analogue Scale (VAS) van Bond Lader en een VAS voor effect alcohol 1,5 h en 6,25 uur na inname: de score was veel minder sterk dan die van BAC van 0,06%, wat betekent dat de proefpersonen zich minder bewust waren van de sedatie. Opmerkingen KNMP De studie was opgezet om de interactie tussen alcohol en brivaracetam te onderzoeken. Het geeft echter ook inzicht in hoe de reactie op brivaracetam zich verhoudt tot die op een BAC van 0,06%. Op de meeste metingen scoort brivaracetam hoger dan 0,06% alcohol. De dosering is hoog (maximale dosering per dag. Normaliter wordt de dosering opgebouwd.
Sargentini- Maier M L, Rolan P, Connell J, Tytgat D, Jacobs T, Pigeolet E, Riethuisen J, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. British J of Clinical pharmacology 2007;63(6):680-688 Randomized controlled trial, cross-over	Deelnemers 27 gezonde mannelijke vrijwilligers. Dosering brivaracetam 10, 20, 40, 80, 150, 300, 600, 1000, 1400 mg. Elke dosering bij 6 proefpersonen. placebo Metingen: Baseline, 1, 4, 8 en 24h Effecten op de meeste psychomotore functies zijn alleen gegeven van 1 uur na inname	Resultaten Studieopzet De studieduur was 3 maanden. Elke proefpersoon deed mee aan 3 condities (inclusief placebo). De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname <i>Reactietijd en psychomotore functies:</i> een choice reaction time (CRT) werd uitgevoerd. Hierbij presteerden de proefpersonen 1 uur na inname minder in aantal juiste antwoorden vanaf een dosering tussen 300- 600 mg. Tapping Test (TT): een verlaging van de tiksnelheid was duidelijk te zien bij een dosis vanaf 300- 600 mg. Voor lagere doses was de grafiek niet af te lezen. Bovendien was de spreiding vanaf 150 mg relatief groot. Het effect duurde voort tot 4-8 uur na inname.

		• <i>Sensorisch/perceptuele functies</i> gemeten met saccadic eye movement: er was 1 uur na inname sprake van een dosis-afhankelijke verlaging. Het artikel vermeldt niet de grootte hiervan en of dat ook optrad bij 10 mg, wel dat het bij sommige doseringen 8 uur na inname nog aanwezig was. • <i>Executieve functies</i>: Number Pairs Task (NPT) uitkomsten werden niet gerapporteerd • <i>Subjective sedatie</i>.a.d.h.v de Visual Analogue Scale (VAS) van Bond Lader (de onderdelen alertness, contentedness en calmness, niet op muzy, well-coordinated en 'mentally slow'). Hierbij nam de eigen ervaren alertheid af vanaf een dosis van 600 mg en hoger. Dit duurde voort tot 8 uur na inname. Addiction Research Center Inventory (ARCI-49) questionnaire: er was een dosis-afhankelijke verhoging van gevoel van sedatie. Conclusie auteurs: maximale effecten bij alle doseringen waren te zien 1 uur na inname, effect op reactietijd hield aan tot 4 uur na inname, effecten waren bij alle doseringen verdwenen 24 uur na inname. Opmerkingen KNMP Het doel van het onderzoek was de bepaling van de farmacokinetiek en dynamiek. Voor dit laatste bevatte het onderzoek een aantal tests die ook van belang kunnen zijn voor verkeersdeelname. Hoewel de relatie met vaardigheden voor verkeersdeelname niet overtuigend is. Het aantal proefpersonen per dosering is relatief laag (6). Hierdoor gaven de onderzoeken wel een beeld van trends, maar werden geen statistische significanties aangegeven. De data zijn alleen in grafieken weergegeven en niet als tabel, waardoor ze lastig zijn te interpreteren.
Witt J, Elger C E, Helmstaedter C. Short-term and longer-term effects of brivaracetam on cognition and behaviour in a naturalistic clinical setting- preliminary data. Seizure 2018;62:49-54	Deelnemers 43 epilepsiepatiënten Dosering Brivaracetam (gemiddelde 209.3 mg/dag) én een ander van 16 verschillen de antiepileptica dat al werd gebruikt Metingen:	Resultaten Studieopzet De medicatie bestaat uit brivaracetam én een ander antiepilepticum. De patiënten werden vergeleken met hun eigen baseline-waardes. De helft na ca 5 dagen gebruik en de helft na ca 25 weken gebruik. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname

Retrospectieve studie, patiënt is eigen controle	Voorafgaand aan gebruik en na 5 +/-2 dagen (n=24) na start of 25 +/-13 weken (n=19) na start	• <i>Aandacht en executieve functies</i> met de testbatterij EpiTrack®. Deze bevat tests voor 'response inhibition, visuo-motor speed, mental flexibility, visual motor planning, verbal fluency and working memory'. Bij deze testbatterij trad overall na zowel 5 dagen als na 25 weken een kleine, maar statistisch significante verbetering op in cognitieve functies. De resultaten hiervan werden niet opgesplitst per cognitief domein. Er is alleen een eindscore gegeven. Hierdoor is niet zeker welke inbreng welke test heeft gehad. • <i>Reactietijd en psychomotore functies</i>: een simple reaction time (SRT) werd uitgevoerd. Er trad geen significante verslechtering (of verbetering) op. • <i>Subjectieve sedatie</i> werd genoteerd op een 4-punts schaal van 'not at all' tot 'strong'. Zowel na 5 dagen als na 25 weken werd een verbetering waargenomen van gevoel te kunnen concentreren, begrip en ruimtelijke oriëntatie. Geen statistisch significant verschil werd gemeten voor zelf ingeschatte vigilantie, psychomotore snelheid en aandacht. Opmerkingen KNMP Met deze opzet kan het verschil worden gezien van het toevoegen van brivaracetam aan bestaande medicatie. De aantallen zijn echter klein waarbij de patiënten ook andere anti-epileptica gebruiken. Het onderzoek lijkt opgezet om verbetering te meten en niet om een verslechtering waar te nemen. Dat maakt de interpretatie niet waterdicht.
Meador K J, Laloyaux C, Elmoufti S, Gasalla T, Fishman J, Martin M S, Klein P. Time course of drug-related treatment-emergent adverse side effects of brivaracetam. <i>Epilepsy and Behavior</i> 2020;111:107212 In deze gepoolde data van in totaal van 3 studies met 803 patiënten waren subjectieve bijwerkingen bij een dosering van 200 mg per dag aflopend van 26,8, via 16,3% na 6 weken naar 9,7% na 12 weken; bij de dosering van 50 mg verminderden ze van 14,0% via 11,1% naar 10,6%. Dit in tegenstelling tot de placebo-groep waar de incidentie 5,3 % was.		

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID heeft brivaracetam niet beoordeeld

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC Brivaracetam 19-03-2021	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Brivaracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wegens mogelijke verschillen in individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten slaperigheid, duizeligheid en andere symptomen van het centraal zenuwstelsel (CZS) ondervinden. Patiënten moet worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen en geen andere mogelijk gevaarlijke machines te bedienen tot ze vertrouwd zijn met de effecten van brivaracetam op hun vermogen om deze activiteiten uit te voeren. 4.8 Bijwerkingen Samenvatting van het veiligheidsprofiel De meest gemelde bijwerkingen (> 10 %) tijdens behandeling met brivaracetam waren slaperigheid (14,3 %) en duizeligheid (11,0 %). De ernst hiervan was doorgaans licht tot matig. Slaperigheid en vermoeidheid (8,2 %) werden met een hogere incidentie gemeld bij hogere doses. > 10 % duizeligheid, slaperigheid 1-10% vertigo, vermoeidheid <1% psychotische stoornis, agressie, agitatie
-----------------------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	11 oktober 2021