

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).

ICADTS: The International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety.

SDC: Symbol Digit Coding

SDLP: Standaard Deviatie van de Laterale Positie

Datum literatuursearch: 18-01-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft lasmiditan ingedeeld in categorie II op basis van het werkingsmechanisme, de bijwerkingen en de beschikbare studie. Categorie II is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille. Het advies is om na inname van dit middel, 8 uur geen deel te nemen aan het verkeer.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN**Aanvullende opmerkingen**

Uit het onderzoek van Pearlman EM et al. blijkt dat lasmiditan een invloed heeft op de rijvaardigheid. Deze invloed is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille. Om deze reden is lasmiditan ingedeeld in categorie II.

Uit hetzelfde onderzoek blijkt dat de rijvaardigheid significant verminderd was 1.5 uur na inname van de medicatie. Na 8 uur werd dit niet meer waargenomen. Om deze reden wordt aangehouden dat lasmiditan na 8 uur rijveilig is. Het advies is om na inname van dit middel, 8 uur geen deel te nemen aan het verkeer.

Acuut effect

In de studie van Pearlman EM et al. is aangetoond dat lasmiditan een effect heeft op de rijvaardigheid die groter is dan 0.05%. De meting werd 1.5 uur na toediening gedaan en vergeleken met alprazolam. In de figuur van de studie is te zien dat het effect van alprazolam groter is dan het effect van lasmiditan. Alprazolam is ingedeeld in categorie III. Ook werd in het onderzoek 1 mg alprazolam gebruikt terwijl de gebruikelijke dosering tot 6 mg is. In de studie is de maximale lasmiditan dosering onderzocht. Er is na 1.5 uur gemeten, dit is wanneer de maximale concentratie van lasmiditan wordt verwacht. Die van alprazolam wordt na 1-2 uur verwacht. Lasmiditan wordt ingedeeld in categorie II.

Lasmiditan is een eenmalige toediening die wordt gegeven aan het begin van een migraine-aanval. Cumulatie wordt niet verwacht.

Dosering

Bij acute migraineaanvallen eenmalig 100-200 mg per dag, max 200 mg per dag (IM januari 23)

Kinetiek: Na orale toediening wordt de Cmax na ong. 1.8 uur bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd is 5.7 uur. (IM januari 23)

Dynamiek: Lasmiditan is een centraal penetrerende, 5-hydroxytryptamine 1F (5-HT_{1F}) receptoragonist met een hoge affiniteit. Door de receptorbinding kan lasmiditan sedatie en andere cognitieve en/of neuropsychiatrische bijwerkingen kan veroorzaken. (IM januari 23)

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Pearlman EM, Wilbraham D,	In deze studie zijn de	Studieopzet

Dennehy EB, Berg PH, Tsai M, Doty EG, Kay GG. Effects of lasmiditan on simulated driving performance: Results of two randomized, blinded, crossover studies with placebo and active controls. Hum Psychopharmacol. 2020 Sep;35(5):e2732 Randomized placebo-controlled studie	uitkomsten verwerkt van 2 onderzoeken Onderzoek 1: Gezonde vrijwilligers (n = 90) Medicatie lasmiditan 50, 100, 200 mg of Alprazolam 1mg of placebo Moment van meting 1.5 uur na toediening (piek plasmaconcentratie van lasmiditan) Onderzoek 2: Gezonde vrijwilligers (n = 68) Medicatie Lasmitidan 100, 200 mg of difenhydramine of placebo Moment van meting 8, 12, 24 uur na dosering	In deze studie zijn de uitkomsten van 2 verschillende gerandomiseerde placebo gecontroleerde onderzoeken beschreven. Gezonde volwassenen werden ingedeeld in de verschillende onderzoeken. De vrijwilligers die meededen bij onderzoek 1 (n=90) kregen lasmiditan (50, 100 of 200 mg), alprazolam 1 mg en placebo, 1.5 uur na toediening werd er gemeten De vrijwilligers die meededen aan onderzoek 2 (n=68) kregen lasmiditan (100-200 mg), difenhydramine (50 mg, 2 uur voor meting toegediend) en placebo. Metingen werden gedaan op 8, 12 en 14 uur na toediening. Met een gevalideerde rijsimulator werd de rijvaardigheid gemeten. De test bestond uit een scenario waarbij 100 km gereden moest worden. In beide onderzoeken was het primaire eindpunt de standard deviation of lateral position (SDLP). Resultaten Figuur a laat zien wat het effect van verschillende lasmitidan doseringen is op de rijvaardigheid (SDLP). Figure (a) shows the difference in LS Mean (95% CI) for Lasmitidan 50 mg (n=67), Lasmitidan 100 mg (n=89), Lasmitidan 200 mg (n=88), and Alprazolam 1 mg (n=85) at 1.5 hours. The y-axis ranges from -4 to 28. The x-axis labels are Lasmitidan 50 mg (n=67), Lasmitidan 100 mg (n=89), Lasmitidan 200 mg (n=88), and Alprazolam 1 mg (n=85). The data points are approximately 10, 15, 22, and 24 respectively, all above the 4.4 cm threshold. Figure (b) shows the difference in LS Mean (95% CI) for Lasmitidan 100 mg (n=68), Lasmitidan 200 mg (n=68), and Difenhydramine 50 mg (n=68) at 8 hours. The y-axis ranges from -4 to 28. The x-axis labels are Lasmitidan 100 mg (n=68), Lasmitidan 200 mg (n=68), and Difenhydramine 50 mg (n=68). The data points are approximately 1, 2, and 5 respectively, all below the 4.4 cm threshold. In figuur b zijn de resultaten te zien van 8 uur na meting. Er is te zien dat verschillende doseringen van lasmitidan onder de afkapwaarde van 4.4 cm blijven. Deze afkapwaarde komt overeen met de afwijking van
---	--	---

		personen met een BAC van 0.05%. De secundaire uitkomsten van boven naar beneden zijn: rijstrookoverschijding, snelheidsafwijking, totaal aantal botsingen, overschrijding van de snelheidsdrempel in bochten (excessive AY), verdeelde aandacht reactietijd, CogScreen Symbol Digit Coding (SDC). De resultaten van de secundaire uitkomsten zijn weergegeven in de figuren hieronder. Figuur a is 1.5 uur na toediening gemeten, figuur b is 8 uur na toediening gemeten. In de figuren is te zien dat de rijvaardigheid na 8 uur grotendeels hersteld is. Conclusie Lasmiditan werd geassocieerd met een verminderde rijvaardigheid, 1.5 uur na toediening. Dit effect werd 8 uur na toediening niet meer waargenomen.
--	--	--

Classificaties

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

SPC

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

SPC RAYVOW (tablet)	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Lasmiditan heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid werd bepaald met behulp van een computergestuurde rijsimulator. Het primaire eindpunt was het verschil ten opzichte van placebo in de Standaard Deviatie van de Laterale Positie (SDLP), een maat die de rijvaardigheid weergeeft. Toediening van enkelvoudige doses van 50 mg, 100 mg of 200 mg lasmiditan verminderde de rijvaardigheid van proefpersonen significant 90 minuten na toediening. In een ander onderzoek met lasmiditan 100 mg of 200 mg werd de drempelwaarde voor verminderde rijvaardigheid 8 uur of later na toediening van RAYVOW bij beide doseringen niet bereikt. Patiënten moet geadviseerd worden om gedurende ten minste 8 uur na inname van elke dosis lasmiditan geen activiteiten te ondernemen die extra aandacht vereisen, zoals het bedienen van machines of autorijden, zelfs wanneer zij zich goed genoeg voelen om dit wel te doen. Patiënten die dit advies niet kunnen opvolgen, mogen lasmiditan niet gebruiken 4.8 Bijwerkingen De in deze SmPC meest gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelnemers: Zeer vaak : duizeligheid Vaak: slaapafwijkingen, slaperigheid, vertigo, vermoeidheid, malaise Soms: verwardheid, angst, aandachtsstoornis, cognitieve stoornis, tremor 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) en verminderde rijvaardigheid Lasmiditan wordt in verband gebracht met bijwerkingen op het CZS. In een rijvaardigheidssimulatie onderzoek bij gezonde proefpersonen werd de rijvaardigheid significant verminderd door lasmiditan. Patiënten moet worden geadviseerd om tot ten minste 8 uur na inname van een dosis lasmiditan geen voertuig te besturen of andere activiteiten uit te voeren die extra aandacht vereisen, zelfs wanneer zij zich goed genoeg voelen om dit wel te doen. Patiënten die dit advies niet kunnen opvolgen, mogen lasmiditan niet gebruiken Aangezien lasmiditan sedatie en andere cognitieve en/of neuropsychiatrische bijwerkingen kan veroorzaken, dient lasmiditan met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met alcohol of andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken.
---------------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	09-03-2023

