

Verkeersdeelname: Brotizolam



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).

Datum literatuursearch: 19-01-2024

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft brotizolam ingedeeld in categorie III op basis van onder andere literatuur met een placebogecontroleerde studie, de farmacologie en het DRUID advies. Categorie III is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van meer dan 0,8 promille.

Het advies luidt om na inname van brotizolam gedurende 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna alleen als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen. Dit komt overeen met het advies van DRUID om na inname van brotizolam gedurende 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer. In de literatuur zijn geen studies gevonden die reden geven af te wijken van het advies van DRUID.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/ kinetiek

Benzodiazepineagonisten versterken het centraal-depressieve effect van gamma-aminoboterzuur (GABA), door zich te binden aan specifieke locaties op de GABA-receptor, namelijk de BZ (benzodiazepine)-receptoren, ook vaak de omega(ω)-receptoren genoemd. Binding aan deze receptor resulteert in het openen van de chloride-kanalen, en de chloride-influx veroorzaakt hyperpolarisatie (dus verminderde exciteerbaarheid) van de membraan.

Alle benzodiazepineagonisten hebben hypnosedatieve, anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen, alleen de snelheid van het intreden van de werking en de werkingsduur verschillen per middel.

De eliminatiehalfwaardetijd van brotizolam bedraagt 3-8 uur en is verlengd bij ouderen (tot ong. 9.1 uur) en bij levercirrose (tot gemiddeld 12.8 uur), de C_{max} wordt na 0.5 – 1.1 uur bereikt. Brotizolam wordt ingedeeld als kortwerkende benzodiazepineagonist(1).

(1) Informatorium medicamentorum geraadpleegd op 19-02-2024

Acuut effect/ duur van het effect

Er is één onderzoek gevonden gericht op het acute effect van brotizolam op de rijvaardigheid. In de studie van Törnros (1990) wordt direct na inname van 0.25 mg brotizolam een rijsimulatietest afgenomen waarbij gekeken werd naar de reactietijd tot het remmen na het horen van een geluidssignaal. De remreactietijd was significant verlengd na inname van brotizolam 0.25 mg (t.o.v. placebo). Deze verlenging was vergelijkbaar met de reactietijd tot het remmen na inname van nitrazepam. Gebaseerd op deze resultaten is brotizolam ingedeeld in categorie III. Dit komt overeen met de indeling van nitrazepam en het advies van DRUID.

Na inname van 0,25 mg brotizolam gedurende drie opeenvolgende nachten is de test in de studie van Tornros (1990) herhaald. Na drie nachten gebruik van brotizolam is geen significant verschil gevonden op de reactietijd tot het remmen in vergelijking met placebo. Er werd 9,5 uur na inname gemeten. De tijd buiten de rijbaan was niet significant verschillend tussen brotizolam en placebo op beide meetmomenten (2). De werkgroep geeft aan dat dit een test is op reactietijd (direct na inname), maar geen rijvaardigheidstest. De resultaten van deze studie zijn daarom voor de werkgroep geen

aanleiding om een afwijkend advies op te nemen bij gebruik van brotizolam langer dan drie dagen achtereen.

Brotizolam is anno 2024 enkel geregistreerd voor kortdurende behandeling van slapeloosheid. Daarom is geen advies voor langdurig, dagelijks gebruik opgenomen.

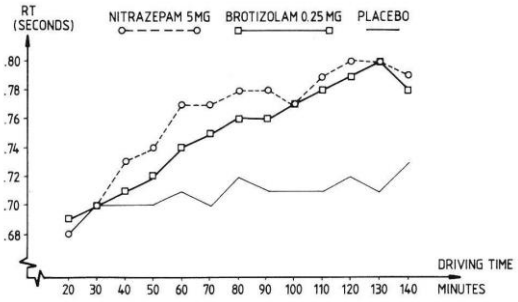
- (2) Törnros J et al. Acute and carry-over effects of brotizolam compared to nitrazepam and placebo in monotonous simulated driving. Pharmacol Toxicol 1990;67:77-80

DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer tot het volgende bezoek aan de arts. Bij eenmalig gebruik adviseert DRUID om gedurende 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer. Ook wordt beschreven dat de rijvaardigheid negatief beïnvloed kan worden zonder dat de patiënt bijwerkingen ervaart. Gebaseerd op het advies van DRUID en de bijwerkingen wordt geadviseerd om bij eenmalig gebruik of gebruik gedurende 3 dagen of korter gedurende 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer.

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.]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Törnros J et al. Acute and carry-over effects of brotizolam compared to nitrazepam and placebo in monotonous simulated driving. Pharmacol Toxicol 1990;67:77-80 Dubbel blind, gerandomiseerde studie.	<u>Deelnemers</u> Gezonde vrijwilligers, leeftijd 20-35 (n=18) <u>Medicatie</u> Brotizolam 0.25 mg tablet, nitrazepam 5 mg tablet en placebo voor de nacht. <u>Moment van meting</u> Eerste rijtest: meteen na het innemen van de medicatie in de eerste nacht. Tweede rijtest: de ochtend na 3 nachten medicatie (9,5 uur na de laatste inname).	<u>Studieopzet</u> In een studie met 18 deelnemers (waarvan 2 later geëxcludeerd zijn door inadequate inname van medicatie) zijn de acute effecten van brotizolam op de rijvaardigheid getest. Er is getest op het moment van inname van de eerste tablet (n= 10). Ook is er na 3 nachten inname van een brotizolam tablet getest (n=16). De tijd die nodig is om te remmen bij een geluidssignaal (reactietijd tot het remmen) is gemeten in een rijsimulator, daarnaast werd ook de tijd die de deelnemer buiten de weg was tijdens de rijtest gemeten. <u>Resultaten</u> De reactietijd tot het remmen van de deelnemers was significant langer na inname van brotizolam dan placebo bij de eerste rijtest (meteen na inname, figuur 1, $p < 0.001$). 6 van de 10 deelnemers zijn van de weg af gereden. Er is geen significant verschil gevonden tussen de tijd van de weg tussen brotizolam, nitrazepam en placebo.  Fig. 1. Acute effects: Average median brake reaction times. Bij de tweede rijtest is er geen significant verschil gevonden tussen de reactietijd (figuur 2). 3 van de 16 deelnemers zijn van de weg af gereden. Er is geen significant verschil gevonden tussen de tijd van de weg tussen brotizolam, nitrazepam en placebo.

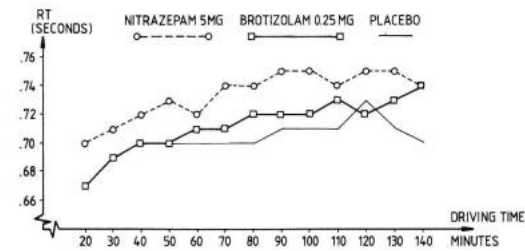


Fig. 2. Residual effects: Average median brake reaction times.

Opmerkingen KNMP

- De gebruikte dosering in de studie komt overeen met de dosering die in Nederland gangbaar is
- Nitrazepam is ingedeeld in categorie III

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID categorie: III Advies DRUID: • Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time, that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) and that reaction time can also be reduced without experiencing side effects. • Advice the patient not to drive until the next visit after start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights) • Advice the patient not to drink alcohol or use other psychoactive substances when taking this medicine. • One time (occasional) use: inform your patient that his/her response is still reduced for approximately 24 hours. Advice your patient not to drive then.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Lendormin tabletten (01-02-2022)	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van brotizolam op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Sedatie, geheugenverlies, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Psychomotorische achteruitgang kan de kans op vallen en verkeersongelukken verhogen. Gelijktijdig gebruik van alcohol en/of centraal werkende sedativa versterkt deze invloed. Bij onvoldoende slaap kan de alertheid verminderd zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het besturen van een voertuig en bij het bedienen van machines. Wanneer patiënten deze bijwerkingen ervaren dienen zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig en het bedienen van machines, te vermijden. Relevante bijwerkingen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Slaperigheid Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Sedatie, verminderde psychomotorische vaardigheden, geestelijke achteruitgang en verkeersongeluk. Met name aan het begin van de behandeling: duizeligheid, ataxie, dubbel zien, vermoeidheid. Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): met name aan het begin van de behandeling verminderde alertheid en verwardheid.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	23-04-2024