

# Verkeersdeelname: Flurazepam



## Afkortingen:

BAC = Blood Alcohol Concentration.

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

SDLP = Standard Deviation of Lateral Position.

SDS = Standard Deviation of Speed

DSST = Digit Symbol Substitution Task

DAT = Divided Attention Task

MSLT = Multiple Sleep Latency Task

Datum literatuursearch: 19-01-2024

## CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft flurazepam ingedeeld in categorie III op basis van DRUID, de farmacologie en de literatuur. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van meer dan 0,8 promille.

DRUID heeft flurazepam ingedeeld in categorie III. Overige onderzoeken naar de acute effecten van flurazepam op de rijvaardigheid zijn niet beschikbaar. Daarom is de indeling van DRUID aangehouden.

Aangezien er geen beschikbaar onderzoek is omtrent de duur van het aanhoudende effect, is besloten om het advies van DRUID als basis te gebruiken. Het advies is om gedurende 72 uur na inname geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn.

## 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( $\omega$ )-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 (1).

Flurazepam is een zeer langwerkend benzodiazepine. Het wordt snel gemetaboliseerd tot de actieve metabolieten hydroxyethylflurazepam en desalkylflurazepam. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metabolieten hydroxyethylflurazepam en desalkylflurazepam bedragen respectievelijk 1 uur en 40 -100 uur. De werking treedt in na ongeveer 20 minuten en houdt 7 tot 8 uur aan. Bij dagelijks gebruik wordt de steady state-plasmaconcentratie van de actieve metabolieten na 7-10 dagen bereikt.

Bij dagelijkse toediening treedt bij middelen met een zeer lange halfwaardetijd cumulatie op. Dit resulteert onder meer in overmatige sedatie, ataxie en een verhoogd risico op vallen. Daarom zijn diazepam en flurazepam, waarvan de werkzame metabolieten een halfwaardetijd hebben van meer dan 40 uur, niet geschikt als slaapmiddel bij dagelijkse toediening. (1).

(1) Informatorium Medicamentorum (IM) flurazepam geraadpleegd op 04-03-2024.

## **Acuut effect/duur van het effect/ dosisrelatie**

Onderzoeken gericht op het acute effect zijn niet beschikbaar. Voor de categorie-indeling wordt het advies van DRUID gehandhaafd.

Uit de review van Dassanayake (2011) bleek bij één tot twee dagen gebruik van 30mg flurazepam door gezonde vrijwilligers een significante vermindering van de rijvaardigheid, gemeten 10-11 uur na inname. Bij patiënten met bekende slaapproblemen bleek de rijvaardigheid verminderd te zijn tot 16-17 uur na inname van 15 mg flurazepam en na inname van 30 mg flurazepam (2).

Vermeeren (2004) onderzoekt in een review de residuele effecten op de rijvaardigheid na gebruik van 15 en 30 mg flurazepam. De invloed van 30 mg flurazepam op de rijvaardigheid, gemeten 10 uur na inname, wordt gelijkgesteld aan de invloed in het verkeer van een BAC > 1.0 promille. De invloed van 15 mg flurazepam op de rijvaardigheid, gemeten 10 uur na inname, wordt vergeleken met de invloed van een BAC tussen 0.5 en 0.8 promille (3).

Meerdaagse toediening van flurazepam is onderzocht in de studie van Brookhuis (1990). Hierin krijgen de deelnemers acht achtereenvolgende dagen elke avond 30 mg flurazepam. Hierbij is een significante invloed van flurazepam op de rijvaardigheid gemeten ten opzichte van placebo. Bij uitsplitsen van de resultaten naar geslacht van de deelnemers, bleek vooral bij de vrouwelijke deelnemers een effect op de rijvaardigheid meetbaar, zowel na 10 uur na inname, als na 16 uur na inname. Bij de mannelijke deelnemers was de invloed van flurazepam op de rijvaardigheid minder groot. Al was dit verschil in resultaten per geslacht niet statistisch significant (4).

Flurazepam is anno 2024 enkel geregistreerd voor kortdurende behandeling van slapeloosheid (1). Daarom is geen advies voor langdurig, dagelijks gebruik opgenomen.

- (2) Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 2011 Feb 1;34(2):125-56.
- (3) Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. *Epidemiology and clinical implications.* *CNS Drugs* 2004;18(5):297-326.
- (4) Brookhuis KA et al. Repeated dose effects of lormetazepam and flurazepam upon driving performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:83-7.

DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert om niet deel te nemen aan het verkeer tot het volgende consult met de arts. Bij eenmalig gebruik wordt een wachttijd geadviseerd van 3-7 dagen na toediening voordat men aan het verkeer deelneemt. Het advies om 3 dagen na inname geen deel te nemen aan het verkeer is hieruit afgeleid omdat er geen studies beschikbaar zijn die aangeven wanneer het effect van flurazepam op de rijvaardigheid verminderd is.

### **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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf. 2011 Feb 1;34(2):125-56.</p> <p>Review.</p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>-</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>15 mg flurazepam, 30 mg flurazepam en vele andere medicijnen.</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b><br/>Verschillende meetmomenten.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>Dit artikel betreft een review van 21 epidemiologische studies en 69 experimentele studies naar de invloed van medicatie op de rijvaardigheid en het aantal verkeersongevallen. Flurazepam kwam naar voren in 6 rijvaardigheidsstudies.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <p>Uit alle zes de studies met flurazepam wordt een vermindering van de rijvaardigheid gezien. Na 1 tot 2 dagen gebruik van flurazepam werd een significante verhoging van de SDLP en de SDS (standard deviation of speed) gemeten 10-11 uur na inname van 30 mg flurazepam bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met bekende slaapproblemen was de rijvaardigheid verminderd tot 16-17 uur na inname van 15 of 30 mg flurazepam (1)(2).</p> <p>Een onderzoek met zeven dagen aaneengesloten gebruik van flurazepam liet zien dat het effect op de rijvaardigheid aanhield. (2) Een andere studie vond beperkte vaardigheden in manoeuvreren in een slalom oefening 12 uur na het innemen van flurazepam 15 mg. (3) In rijvaardigheidstesten in een simulator is een toename gezien in fouten op het rijcircuit, in de remreactietijd en een afname in de rijsnelheid. (4) (5) Deze bevindingen zijn consistent met een studie van Neutel 1995 waar flurazepam geassocieerd werd met een vijf keer zo hoog risico op ernstige verkeersongelukken. (6)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) O'Hanlon JF. Driving performance under the influence of drugs: rationale for, and application of, a new test. Br J Clin Pharmacol 1984;</li> <li>(2) Brookhuis KA, Volkerts ER, O'Hanlon JF. Repeated dose effects of lormetazepam and flurazepam upon driving performance. Eur J Clin Pharmacol 1990;</li> <li>(3) Betts TA, Birtle J. Effect of two hypnotic drugs on actual driving performance next morning. BMJ 1982;</li> <li>(4) Willumeit HP, Ott H, Neubert W. Simulated car driving as a useful technique for the determination of residual effects and alcohol interaction after short- and long-acting benzodiazepines. Psychopharmacology (Berl) 1984;</li> <li>(5) Laurell H, Tornros J. Interaction effects of hypnotics and alcohol on driving performance. J Traffic Med 1991;</li> <li>(6) Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. Ann Epidemiol 1995;</li> </ol> <p><b>Conclusie van de auteur(s)</b></p> <p>Resultaten van experimentele studies suggereren dat flurazepam een significante vermindering de rijvaardigheid kan veroorzaken. Bevindingen uit epidemiologische studies laten zien dat flurazepam ook geassocieerd wordt met een significante toename in risico op verkeersongelukken.</p> |

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <p>In deze review wordt de invloed op de rijvaardigheid van vele medicijnen beschreven. 2 van de 6 gebruikte studies in deze review zijn apart opgenomen in deze risicoanalyse ((2)Brookhuis en (3)Betts .</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                    |                                   |  |  |  |                              |                 |                    |                  |            |    |             |               |               |               |            |    |             |             |             |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|--|--|--|------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|------------|----|-------------|---------------|---------------|---------------|------------|----|-------------|-------------|-------------|---------------|
| <p>Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs 2004;18(5):297-326.</p> <p>Review.</p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b></p> <p>-</p> <p><b><u>Medicatie</u></b></p> <p>15 mg en 30 mg flurazepam en vele andere hypnotica.</p> <p><b><u>Moment van meting</u></b></p> <p>10 uur en 16 uur na inname.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>Dit artikel is een review van epidemiologisch bewijs naar de residuele effecten van o.a. flurazepam, ook het aantal verkeersongevallen en andere uitkomstmaten zijn meegenomen in de review. De aanbevelingen en conclusies uit de review komen uit expert ratings, een meta-analyse* en rijvaardigheidsonderzoeken op de weg.</p> <p>De definitie van residuele effecten is in het artikel niet opgegeven. Voorbeelden die worden genoemd zijn slaperigheid overdag en daarmee verminderde psychomotorische en cognitief functioneren, ofwel het zogeheten 'hangover' -effect.</p> <p><b><u>Residuele effecten de dag na inname</u></b></p> <p>Flurazepam 30 mg zal waarschijnlijk ernstige residuele effecten veroorzaken die gedurende de dag aanhouden. Residuele effecten van flurazepam 15 mg zijn wat minder uitgesproken, maar houden ook gedurende de dag aan. Daarnaast namen effecten toe gedurende 8 dagen aaneengesloten gebruik, wat duidt op een accumulatie van het geneesmiddel in het plasma (1)(2)(3).</p> <p>In onderstaande tabel VIII hebben de auteurs de residuele effecten gecategoriseerd van flurazepam 15 mg en 30 mg gemeten op verschillende tijden na inname:</p> <p><b>Table VIII. Categorisation of the residual effects of hypnotics according to the system outlined in table V</b></p> <table><tr><th rowspan="2">Drug</th><th rowspan="2">Dose (mg)</th><th colspan="4">Time after bedtime administration</th></tr><tr><th>4–8h (2nd half of the night)</th><th>8–12h (morning)</th><th>12–16h (afternoon)</th><th>16–22h (evening)</th></tr><tr><td>Flurazepam</td><td>15</td><td>III. Severe</td><td>II.2 Moderate</td><td>II.2 Moderate</td><td>II.2 Moderate</td></tr><tr><td>Flurazepam</td><td>30</td><td>III. Severe</td><td>III. Severe</td><td>III. Severe</td><td>II.2 Moderate</td></tr></table> <p>(1) Wolschrijn H. Drugs and driving new categorization system voor medicinal drugd, safety and behaviour, 1991.</p> <p>(2) Berghaus G. Arzneimittel und Fahrtuechtigkeit: metaanalyse eperimenteller studien. 1998</p> <p>(3) Vermeeren A, Ramaekers JG, Van Leeuwen CJ, et al. Residual effects on actual car driving of evening dosing of chlorpheniramine 8 and 12mg when use with terfenadine 60mg in the morning. Hum Psychopharmacol 1998; 13 Suppl. 2: S79-86</p> | Drug            | Dose (mg)          | Time after bedtime administration |  |  |  | 4–8h (2nd half of the night) | 8–12h (morning) | 12–16h (afternoon) | 16–22h (evening) | Flurazepam | 15 | III. Severe | II.2 Moderate | II.2 Moderate | II.2 Moderate | Flurazepam | 30 | III. Severe | III. Severe | III. Severe | II.2 Moderate |
| Drug                                                                                                                                    | Dose (mg)                                                                                                                                                                                                    | Time after bedtime administration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                    |                                   |  |  |  |                              |                 |                    |                  |            |    |             |               |               |               |            |    |             |             |             |               |
|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                              | 4–8h (2nd half of the night)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8–12h (morning) | 12–16h (afternoon) | 16–22h (evening)                  |  |  |  |                              |                 |                    |                  |            |    |             |               |               |               |            |    |             |             |             |               |
| Flurazepam                                                                                                                              | 15                                                                                                                                                                                                           | III. Severe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | II.2 Moderate   | II.2 Moderate      | II.2 Moderate                     |  |  |  |                              |                 |                    |                  |            |    |             |               |               |               |            |    |             |             |             |               |
| Flurazepam                                                                                                                              | 30                                                                                                                                                                                                           | III. Severe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | III. Severe     | III. Severe        | II.2 Moderate                     |  |  |  |                              |                 |                    |                  |            |    |             |               |               |               |            |    |             |             |             |               |

### Effecten op de rijvaardigheid

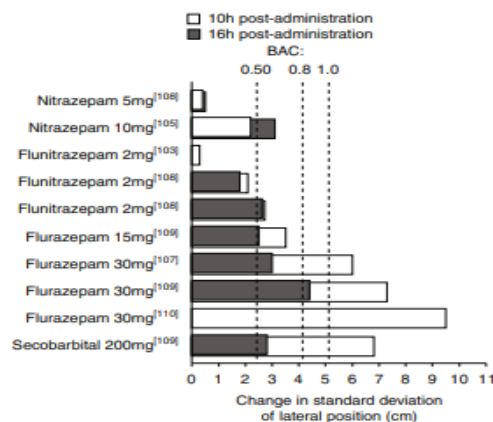
In tabel VII (hieronder weergegeven) wordt een samenvatting gegeven van de resultaten van een meta-analyse van experimentele studies naar de effecten van medicatie op de rijvaardigheid. Weergegeven worden de percentages van de parameters die significant verschillend zijn t.o.v. placebo. De invloed op de rijvaardigheid is gemeten na 8-12 uur na inname en na 15 en 18 uur na inname.

**Table VII.** Summary of results for hypnotics from a meta-analysis of experimental studies assessing medicinal drug effects on driving performance.<sup>[14]</sup> Indicated are the percentage of performance parameters found to be significantly different from placebo between 8 and 12 hours, and at 15 and 18 hours after ingestion of various hypnotics and doses of hypnotics

| Drug       | Dose (mg) | Time after ingestion (hours) |    |    |    |    |    |
|------------|-----------|------------------------------|----|----|----|----|----|
|            |           | 8-12                         |    | 15 |    | 18 |    |
|            |           | %                            | N  | %  | N  | %  | N  |
| Flurazepam | 15        | 5                            | 20 | 53 | 15 | 25 | 8  |
| Flurazepam | 30        | 47                           | 43 | 47 | 17 | 31 | 13 |

### Vergelijking met bloedalcohol concentratie (BAC)

In de figuur hieronder hebben de auteurs specifiek gekeken naar de residuele effecten op de rijvaardigheid van de hypnotica met een lange halfwaardetijd. Er is gemeten met een standaard rijtest op een snelweg. In rijtests afgenomen in de ochtend (witte balken, rijtest 10 uur na inname van de medicatie) en in de middag (zwarte balken, rijtest 16 uur na inname) zijn de gemiddelde verschillen t.o.v. placebo in SDLP gemeten. Ook worden in de onderstaande figuur met de verticale lijnen de gemiddelde effecten weergegeven van verschillende BAC.



|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Er werd herhaaldelijk vastgesteld dat 30 mg flurazepam residuele effecten op de rijvaardigheid heeft 10 uur na de inname die groter waren dan de effecten van een BAC van 1.0 g/L (1.0 promille). De residuele effecten 10 uur na van flurazepam 15 mg op de rijvaardigheid waren gelijk aan een BAC tussen 0.5 en 0.8 g/L (0.5-0.8 promille). Zie de figuur hierboven. (4)(5)(6)</p> <p>(4) Brookhuis KA, Volkerts ER, O'Hanlon JF. Repeated dose effects of lormetazepam and flurazepam upon driving performance. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39 (1): 83-7</p> <p>(5) O'Hanlon JF. Alcohol and hypnotic hangovers as an influence on driving performance. Trav Traf Med Int 1983; 1 (3): 147-52</p> <p>(6) Vermeeren A, Ramaekers JG, Van Leeuwen CJ, et al. Residual effects on actual car driving of evening dosing of chlorpheniramine 8 and 12mg when use with terfenadine 60mg in the morning. Hum Psychopharmacol 1998; 13 Suppl. 2: S79-86</p> <p>Volgens een model, ontwikkeld door Menzin et al, verhogen medicijnen het risico verkeersongevallen met 25% wanneer het een residueel effect gelijk is aan een BAC van 0,5g/L. Een residueel effect gelijk aan een BAC van 0,8 – 1,2 g/L verhoogd het risico met respectievelijk 2 tot 5 keer.</p> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <p>De meta-analyse die is opgenomen in de review, waarvan de resultaten zichtbaar zijn in tabel VII, is van Berghaus (1998). Helaas is deze studie niet beschikbaar via Pubmed, Het betreft een artikel in het Duits.</p> |
| <p>Willumeit HP et al. Driving ability following the subchronic application of lormetazepam, flurazepam and placebo. Ergonomics 1983;26:1055-61.</p> <p><b>Dubbelblinde cross-over studie.</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>Gezonde vrijwilligers (n=12)</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>Lormetazepam 2 mg, flurazepam 30 mg of placebo, gedurende 7 aaneengesloten dagen.</p> <p><b><u>Moment van meten</u></b><br/>Ochtend op de dag van de laatste inname.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>In deze dubbelblinde cross-overstudie met 12 gezonde vrijwilligers is 's avonds gedurende 7 dagen lormetazepam, flurazepam of placebo ingenomen. Een rijstest in een simulator vond plaats in de ochtend op de dag na de laatste inname.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <p>Flurazepam verslechterde het aantal correct uitgevoerde taken en verlengde significant de reactietijd(p &lt; 0,05).</p> <p><b>Conclusie van de auteur(s)</b></p> <p>De reactietijd was significant verlengd na inname van flurazepam gedurende 7 dagen. De rijvaardigheid is bij gebruik van lormetazepam beter dan bij gebruik van flurazepam.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <p>Er is alleen een abstract beschikbaar.<br/> Informatie uit dit artikel wordt ook gebruikt in de review van Verster J et al. (2004) en de review van Dassanayake T et al. (2011).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Brookhuis KA et al. Repeated dose effects of lormetazepam and flurazepam upon driving performance. Eur J Clin Pharmacol 1990;39:83-7.</p> <p><b>Dubbelblinde cross-over studie.</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/> 16 vrijwilligers met slaapproblemen en een historie met benzodiazepinegebruik (26-41 jaar oud).</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/> 30 mg flurazepam, 1 mg en 2 mg lormetazepam en placebo .</p> <p><b><u>Moment van meten</u></b><br/> Rijtests werden afgenomen 10-11 uur en 16-17 uur na inname.<br/> Meetmomenten: na twee dagen placebo (baseline), en na 2, 4 en 7 dagen medicamenteuze behandeling en vervolgens na 1 en 3 dagen placebo (washout)</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>Een dubbelblinde cross-over studie met 16 deelnemers met slaapproblemen en een historie van benzodiazepinegebruik krijgen gedurende 8 dagen lormetazepam 1 mg of 2 mg of flurazepam 30 mg. Placebo werd gegeven 2 dagen voor en 3 dagen na de actieve studiemedicatie.</p> <p>Elke deelnemer kreeg 36 rijtests gedurende de studie, namelijk op de volgende momenten kregen de deelnemers twee rijtests, 10 uur na inname en 16 uur na inname:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Na 2 nachten placebo</li> <li>- Na 2, 4 en 7 nachten actieve studiemedicatie;</li> <li>- Na 1 nacht en na 3 nachten aangesloten placebogebruik.</li> </ul> <p>Tijdens de on-the-road rijtest reden de deelnemers over een 72 km lange 2-baans snelweg met een rij-instructeur naast zich. De deelnemers kregen de opdracht hun snelheid constant op 95 km/uur te houden met een stabiele positie, bij voorkeur middenin, in de rechter rijbaan. Een trager rijdend voertuig mocht worden ingehaald.</p> <p>De primaire uitkomstmaat was de SDLP.</p> <p>Na elke rijtest gaven de deelnemers een bloedsample af.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <p><u>SDLP</u>: 13 deelnemers hadden een complete dataset voor de behandeling met flurazepam 30 mg. Een significant effect op de SDLP van de behandeling van flurazepam ten opzichte van placebo is gevonden (<math>p &lt; 0,029</math>). De residuele effecten waren het meest aanwezig in de ochtend. Gedurende de testdagen is geen teken voor tolerantieontwikkeling gevonden, ook niet na een week van continue gebruik. De gemiddelde resultaten van de SDLP zijn te zien in tabel 1 hieronder, waarbij de resultaten van de rijtest in de ochtend worden aangeduid met (a.m.) en die van de middag met (p.m.):</p> |

**Table 1.** Mean SD lateral position during active treatment for males and females in the morning and afternoon

|               | Plac | Day 2 | Day 4 | Day 7 | Was 1 | Was 3 |            |
|---------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
| male (a.m.)   | 19.7 | 19.6  | 21.8  | 21.8  | 19.1  | 14.8  | flurazepam |
| male (p.m.)   | 18.3 | 18.9  | 19.1  | 18.0  | 19.1  | 16.3  | 30 mg      |
| female (a.m.) | 18.1 | 24.1  | 24.6  | 25.5  | 21.6  | 17.9  |            |
| female (p.m.) | 18.0 | 21.0  | 22.5  | 22.1  | 20.0  | 17.5  |            |

Snelheid: na inname van flurazepam 30 mg werd significant harder gereden dan na placebo ( $p < 0,027$ ).

Na inname van flurazepam 30 mg kwamen ernstige rijstoornissen voor. Één proefpersoon met een 'gemiddeld' placebo-basisniveau registreerde een toename van de SDLP van 22,4 cm in de ochtendtest en 14,3 cm in de middagtest na twee nachten inname van 30 mg flurazepam.

In onderstaande tabel 2 worden de serumconcentraties van de actieve metaboliet van flurazepam weergegeven, met daarachter de Pearson correlaties van de concentraties met SDLP (uitgedrukt in  $r$ )).

**Table 2.** Serum drug concentration (ng/ml) correlated with SD lateral position across subjects

|       |      | N-desalkyl F |      | Lormet 1 mg |      | Lormet 2 mg |      |
|-------|------|--------------|------|-------------|------|-------------|------|
|       |      | ng/ml        | r    | ng/ml       | r    | ng/ml       | r    |
| Day 2 | (AM) | 46.9         | 0.31 | 3.8         | 0.16 | 7.3         | 0.44 |
| Day 2 | (PM) | 43.1         | 0.37 | 2.7         | 0.17 | 5.0         | 0.24 |
| Day 4 | (AM) | 81.0         | 0.12 | 3.8         | 0.22 | 7.9         | 0.01 |
| Day 4 | (PM) | 91.6         | 0.64 | 3.3         | 0.32 | 6.0         | 0.27 |
| Day 7 | (AM) | 117.3        | 0.48 | 4.3         | 0.38 | 7.1         | 0.12 |
| Day 7 | (PM) | 113.2        | 0.02 | 3.0         | 0.12 | 5.7         | 0.09 |
| Was 1 | (AM) | 103.7        | 0.30 | 1.3         | 0.12 | 2.2         | 0.64 |
| Was 1 | (PM) | 99.4         | 0.20 | 0.9         | 0.12 | 1.9         | 0.66 |
| Was 3 | (AM) | 75.9         | 0.48 | 0.3         | 0.18 | 0.4         | 0.40 |
| Was 3 | (PM) | 74.6         | 0.16 | 0.2         | 0.11 | 0.3         | 0.22 |

## Conclusie van de auteur(s)

Flurazepam had een nadelig residueel effect op de rijvaardigheid van de vrouwelijke deelnemers. Uit de rijtest en de bloedserumspiegels blijkt dat accumulatie van N-desalkylflurazepam in het bloed gepaard gaat met een verminderde controle van de laterale positie.



|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                             | <p><b>Table 2.</b> Serum drug concentration (ng/ml) correlated with SD lateral position across subjects</p> <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">N-desalkyl F</th><th colspan="2">Lormet 1 mg</th><th colspan="2">Lormet 2 mg</th></tr><tr><th colspan="2"></th><th>ng/ml</th><th>r</th><th>ng/ml</th><th>r</th><th>ng/ml</th><th>r</th></tr><tr><td>Day 2</td><td>(AM)</td><td>46.9</td><td>0.31</td><td>3.8</td><td>0.16</td><td>7.3</td><td>0.44</td></tr><tr><td>Day 2</td><td>(PM)</td><td>43.1</td><td>0.37</td><td>2.7</td><td>0.17</td><td>5.0</td><td>0.24</td></tr><tr><td>Day 4</td><td>(AM)</td><td>81.0</td><td>0.12</td><td>3.8</td><td>0.22</td><td>7.9</td><td>0.01</td></tr><tr><td>Day 4</td><td>(PM)</td><td>91.6</td><td>0.64</td><td>3.3</td><td>0.32</td><td>6.0</td><td>0.27</td></tr><tr><td>Day 7</td><td>(AM)</td><td>117.3</td><td>0.48</td><td>4.3</td><td>0.38</td><td>7.1</td><td>0.12</td></tr><tr><td>Day 7</td><td>(PM)</td><td>113.2</td><td>0.02</td><td>3.0</td><td>0.12</td><td>5.7</td><td>0.09</td></tr><tr><td>Was 1</td><td>(AM)</td><td>103.7</td><td>0.30</td><td>1.3</td><td>0.12</td><td>2.2</td><td>0.64</td></tr><tr><td>Was 1</td><td>(PM)</td><td>99.4</td><td>0.20</td><td>0.9</td><td>0.12</td><td>1.9</td><td>0.66</td></tr><tr><td>Was 3</td><td>(AM)</td><td>75.9</td><td>0.48</td><td>0.3</td><td>0.18</td><td>0.4</td><td>0.40</td></tr><tr><td>Was 3</td><td>(PM)</td><td>74.6</td><td>0.16</td><td>0.2</td><td>0.11</td><td>0.3</td><td>0.22</td></tr></table> <p><b>Opmerkingen KNMP</b><br/>Een duidelijke accumulatie van de actieve metaboliet van flurazepam is zichtbaar in de resultaten van de bloedserumspiegels. Dit lijkt vooral bij vrouwen de rijvaardigheid lang te beïnvloeden, zelfs nog een dag nadat inname van flurazepam gestaakt is, zie tabel 1. Al concluderen de auteurs dat geslacht geen overall significante invloed.</p> |      |             | N-desalkyl F |             | Lormet 1 mg |  | Lormet 2 mg |  |  |  | ng/ml | r | ng/ml | r | ng/ml | r | Day 2 | (AM) | 46.9 | 0.31 | 3.8 | 0.16 | 7.3 | 0.44 | Day 2 | (PM) | 43.1 | 0.37 | 2.7 | 0.17 | 5.0 | 0.24 | Day 4 | (AM) | 81.0 | 0.12 | 3.8 | 0.22 | 7.9 | 0.01 | Day 4 | (PM) | 91.6 | 0.64 | 3.3 | 0.32 | 6.0 | 0.27 | Day 7 | (AM) | 117.3 | 0.48 | 4.3 | 0.38 | 7.1 | 0.12 | Day 7 | (PM) | 113.2 | 0.02 | 3.0 | 0.12 | 5.7 | 0.09 | Was 1 | (AM) | 103.7 | 0.30 | 1.3 | 0.12 | 2.2 | 0.64 | Was 1 | (PM) | 99.4 | 0.20 | 0.9 | 0.12 | 1.9 | 0.66 | Was 3 | (AM) | 75.9 | 0.48 | 0.3 | 0.18 | 0.4 | 0.40 | Was 3 | (PM) | 74.6 | 0.16 | 0.2 | 0.11 | 0.3 | 0.22 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------|--------------|-------------|-------------|--|-------------|--|--|--|-------|---|-------|---|-------|---|-------|------|------|------|-----|------|-----|------|-------|------|------|------|-----|------|-----|------|-------|------|------|------|-----|------|-----|------|-------|------|------|------|-----|------|-----|------|-------|------|-------|------|-----|------|-----|------|-------|------|-------|------|-----|------|-----|------|-------|------|-------|------|-----|------|-----|------|-------|------|------|------|-----|------|-----|------|-------|------|------|------|-----|------|-----|------|-------|------|------|------|-----|------|-----|------|
|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                             | N-desalkyl F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      | Lormet 1 mg |              | Lormet 2 mg |             |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                             | ng/ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | r    | ng/ml       | r            | ng/ml       | r           |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Day 2                                                                                                                                                  | (AM)                                                                                                                                                                                                                                        | 46.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.31 | 3.8         | 0.16         | 7.3         | 0.44        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Day 2                                                                                                                                                  | (PM)                                                                                                                                                                                                                                        | 43.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.37 | 2.7         | 0.17         | 5.0         | 0.24        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Day 4                                                                                                                                                  | (AM)                                                                                                                                                                                                                                        | 81.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.12 | 3.8         | 0.22         | 7.9         | 0.01        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Day 4                                                                                                                                                  | (PM)                                                                                                                                                                                                                                        | 91.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.64 | 3.3         | 0.32         | 6.0         | 0.27        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Day 7                                                                                                                                                  | (AM)                                                                                                                                                                                                                                        | 117.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0.48 | 4.3         | 0.38         | 7.1         | 0.12        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Day 7                                                                                                                                                  | (PM)                                                                                                                                                                                                                                        | 113.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0.02 | 3.0         | 0.12         | 5.7         | 0.09        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Was 1                                                                                                                                                  | (AM)                                                                                                                                                                                                                                        | 103.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0.30 | 1.3         | 0.12         | 2.2         | 0.64        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Was 1                                                                                                                                                  | (PM)                                                                                                                                                                                                                                        | 99.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.20 | 0.9         | 0.12         | 1.9         | 0.66        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Was 3                                                                                                                                                  | (AM)                                                                                                                                                                                                                                        | 75.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.48 | 0.3         | 0.18         | 0.4         | 0.40        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Was 3                                                                                                                                                  | (PM)                                                                                                                                                                                                                                        | 74.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0.16 | 0.2         | 0.11         | 0.3         | 0.22        |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |
| Betts TA et al. Effect of two hypnotic drugs on actual driving performance next morning. BMJ 1982;285:852.<br><br><b>Placebogecontroleerde studie.</b> | <p><b>Deelnemers</b><br/>Gezonde vrouwen (n=12).</p> <p><b>Medicatie</b><br/>15 mg flurazepam, 20 mg temazepam of placebo.</p> <p><b>Moment van meten</b><br/>12 uur na inname van de medicatie werd een on-the-road rijtest afgenomen.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>12 gezonde vrouwen kregen ofwel 20 mg temazepam, of 15 mg flurazepam of placebo voor de nacht. Elke deelnemers diende als haar eigen controle en kreeg met een week tussentijd de drie verschillende studiemedicatie.</p> <p>12 uur na inname kregen de deelnemers drie verschillende rijtests op een afgesloten weg. In elke rijtest lag de focus anders, bijvoorbeeld op snelheid, zigzaggen of reactievermogen.</p> <p>De tweede test was een ‘gap-acceptance task’. Tijdens deze rijtest rijden de deelnemers 10 keer op een circular course. Op een bepaald punt werden de deelnemers geconfronteerd met een opening (‘gap’) die werd gevormd tussen twee verkeerspylonen, waarbij de grootte van de opening steeds varieerde. De deelnemers moesten op 30 m afstand besluiten of de opening wijd genoeg was om doorheen te rijden of te krap, waardoor ze om de opening heen zou rijden. De tijd die nodig was om de 10 rondjes te rijden werd opgenomen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |             |              |             |             |  |             |  |  |  |       |   |       |   |       |   |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |       |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |       |      |      |      |     |      |     |      |

## Resultaten

Na inname van flurazepam raakten de deelnemers op het zigzaggende parcours significant meer verkeerspylonen dan na inname van placebo.

Zowel na inname van flurazepam, als na inname van temazepam, raakten de deelnemers significant vaker een verkeerspylon bij de 'gap-acceptance task' t.o.v. na inname van placebo. Er werd in deze test tevens een toename van de rijsnelheid en een vermindering van het vermogen om een aanvaardbare grootte van een opening te herkennen gevonden. Dit duidde meer op onzorgvuldigheid dan op verhoogde risicobereidheid.

Resultaten staan in de tabel hieronder beschreven:

*Number of hits in two tests*

|       | Weaving test:<br>bollards hit | Gap test:<br>"passable"* gaps hit<br>in passing through |
|-------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
|       | <i>Placebo</i>                |                                                         |
| Total | 21 (36 attempts)              | 18 (72 attempts)                                        |
| Mean  | 1.75 ± 2.14                   | 1.5 ± 1.2                                               |
|       | <i>Flurazepam</i>             |                                                         |
| Total | 41† (36 attempts)             | 33‡ (72 attempts)                                       |
| Mean  | 3.42 ± 2.9                    | 2.75 ± 1.4                                              |
|       | <i>Temazepam</i>              |                                                         |
| Total | 29 (36 attempts)              | 35‡ (72 attempts)                                       |
| Mean  | 2.4 ± 2.0                     | 2.9 ± 1.4                                               |

\*"Passable" gap was wider than car: all passable gaps attempted.

†Significantly more than placebo ( $p < 0.05$ ; randomisation test).

‡Significantly more than placebo ( $p < 0.025$ ; randomisation test).

## Conclusie van de auteur(s)

Een eenmalige inname van flurazepam veranderingen in het rijgedrag, met een verhoogde kans op verkeersongelukken.

De aanbeveling luidt dat artsen hun patiënten adviseren de ochtend na inname geen auto te rijden gedurende de eerste dagen dat het hypnoticum wordt gebruikt.

|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er lijkt onzorgvuldig rijgedrag te ontstaan in de rijtest waarbij een opening is gemaakt met verkeerspylonen. De deelnemers moeten hierbij inschatten of de auto door de opening past en de verkeerspylonen aan weerszijde niet raken. Deze opening varieerde steeds en werd elke keer weer handmatig uitgezet door de onderzoekers. Ze hanteerden hierbij geen vast protocol of vaste afstanden per test, ook zijn de groottes van de openingen niet vastgelegd in de studie. Het is dus niet te achterhalen of de deelnemers in alle groepen dezelfde openingen hebben gezien tijdens het rijden. Mogelijk heeft dat invloed gehad op de resultaten.</li> <li>• Er staat nergens aangegeven of de studie dubbelblind is uitgevoerd. Hierdoor kan deze studie een mogelijke bias van de onderzoekers hebben. Daarnaast wordt ook de methode van de studie niet volledig uitgelegd, zoals de statistische testen die zijn gedaan.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Patat A et al. Pharmacodynamic profile of zaleplon a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. Hum Psychopharmacol. 2001;16(5):369-392.</p> <p><b>Review.</b></p> | <p><b><u>Deelnemers</u></b><br/>-</p> <p><b><u>Medicatie</u></b><br/>30 mg flurazepam en een aantal andere hypnotica.</p> <p><b><u>Moment van meten</u></b><br/>Afhankelijk van de studie. Residuele effecten zijn in studie 1 na 10 en 14 uur na inname getest en in studie 2 na 5 en 6,5 uur na inname getest.</p> | <p><b>Studieopzet</b></p> <p>Review waarbij is gekeken naar het farmacodynamische profiel van zaleplon. In deze review is flurazepam gebruikt als referentie met bekende residuele sedatieve effecten op de dag na inname. De twee geïnccludeerde studies met flurazepam waren gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd.</p> <p><u>Studie 1:</u> in 93 gezonde vrijwilligers is 10 en 14 uur na inname van flurazepam 30 mg (en zaleplon 10 en 20 mg) getest op DSST (digit symbol substitution test), DAT (divided attention test) en MSLT (multi-sleep latency test).</p> <p><u>Studie 2:</u> in 22 patiënten met een slaapstoornis is 5 en 6,5 uur na inname van flurazepam 30 mg (en zaleplon 10 mg) getest op DSST en MSLT.</p> <p>DAT geeft informatie over de verdeelde aandacht bij het combineren van een selectieve aandachttaak (meestal autorijden) met een perifere taak (meestal keuze reactietijd).<br/>DSST geeft informatie over staat van alertheid, informatieverwerking, concentratie en motorische functies.<br/>Met de MSLT wordt onderzocht op slaperigheid overdag veroorzaakt door therapie met hypnotica.</p> <p>Voor flurazepam zijn geen studies opgenomen waarin rijtests zijn uitgevoerd.</p> |

## Resultaten

MSLT: Flurazepam 30 mg gaf een significante verslechtering in MSLT zowel 10 als 14 uur na inname voor de nacht (Vermindering van -6 minuten ten opzichte van placebo is gezien in de studie van Scharf et al (2000)).

Table 6. Results of significant changes ( $p < 0.05$ ) in comparison with placebo in healthy young subjects and in insomniac patients on multiple sleep latency task (MSLT)

|                             | Zaleplon |       | Zolpidem | Flurazepam   |
|-----------------------------|----------|-------|----------|--------------|
|                             | 10 mg    | 20 mg | 10 mg    | 30 mg        |
| Scharf <i>et al.</i> , 2000 | NS       | NS    |          | ↓ (10, 14 h) |
| Walsch <i>et al.</i> , 2000 | NS       |       |          | ↓ (5, 6.5 h) |

↓ = significant impairment; ↑ = significant improvement; NS = not statistically significant. Times in brackets are hours after dose administration.

DSST en digit symbol copying: in de studie van Walsch et al (2000) is een significante vermindering van de DAT en de DSST 5 uur en 6,5 uur na inname van 30 mg flurazepam gezien.

|                                        | Zaleplon |       | Zolpidem |       | Triazolam | Zopiclone | Flurazepam   | Lorazepam |
|----------------------------------------|----------|-------|----------|-------|-----------|-----------|--------------|-----------|
|                                        | 10 mg    | 20 mg | 10 mg    | 20 mg | 0.25 mg   | 7.5 mg    | 30 mg        | 2 mg      |
| <i>Digit symbol substitution task:</i> |          |       |          |       |           |           |              |           |
| Walsch <i>et al.</i> , 2000            | NS       |       |          |       |           |           | ↓ (5, 6.5 h) |           |
| <i>Digit symbol copying:</i>           |          |       |          |       |           |           |              |           |
| Walsch <i>et al.</i> , 2000            | NS       |       |          |       |           |           | ↓ (5, 6.5 h) |           |

↓ = significant impairment; ↑ = significant improvement; NS = not statistically significant. Times in brackets are hours after dose administration.

## Opmerkingen KNMP

- Studie ging hoofdzakelijk over Zaleplon, welke anno 2024 niet geregistreerd is in Nederland.
- Flurazepam 30 mg is in 2 studies gebruikt als actieve controle. Hierdoor zijn de resultaten betreffende flurazepam niet uitgebreid besproken.
- Niet alle testen die benoemd zijn in de studieopzet bij de twee gebruikte studies met flurazepam zijn ook weergegeven in de resultaten. Hiermee is een deel van de resultaten onbekend.

## Classificaties

| Bron                                                                                                            | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DRUID:<br>Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011) | Flurazepam is door DRUID ingedeeld in categorie III.<br><br>Advies DRUID: <ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• Advise the patient not to drive until the next visit after the start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights)</li><li>• Advise the patient not to drink alcohol or use other psychoactive substances when taking this medicine.</li><li>• One time (occasional) use: inform your patient that his/her response is still reduced for approximately 3 days to one week. Advise your patient not to drive then.</li></ul> |

## SPC

| Bron                                   | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC flurazepam CF capsules 19-07-2021. | <b>4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen</b><br><br>Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortduring goed moeten kunnen waarnemen, waakzaam moeten zijn om de juiste beslissingen te kunnen nemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze worden beïnvloed door sedatie, amnesie en spierverslapping.<br><br><b>Relevante bijwerkingen</b><br>Frequentie onbekend: slaperigheid overdag, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, duizeligheid, ataxie, diplopie (dubbel zien).. Deze verschijnselen kunnen zich vooral voordoen tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen doorgaans na voortgezet gebruik. |

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