

Verkeersdeelname: Loprazolam

Afkortingen

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

Datum literatuursearch: 22-01-2024

CONCLUSIE

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

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

Na inname van loprazolam luidt het advies gedurende 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer (Vermeeren 2004) (Verster 2004) (Verster 2006). Hiermee wordt afgeweken van het advies van DRUID. DRUID adviseert namelijk bij incidenteel gebruik van loprazolam gedurende 72 uur niet deel te nemen aan het verkeer. Op basis van de halfwaardetijd van loprazolam en de resultaten van de verschillende studies vindt de werkgroep een periode van 24 uur na inname voldoende lang, mits 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(ω)-receptoren genoemd. Binding aan deze receptor resulteert in het openen van de chloride-kanalen, en de chloride-influx veroorzaakt hyperpolarisatie (dus verminderde exciteerbaarheid) van de membraan.

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

Loprazolam heeft een middellange halfwaardetijd (6-8 uur, inclusief metaboliet). De Cmax wordt na ongeveer 1 uur bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd van loprazolam en de metaboliet bedraagt 6-8 uur (1).

1. Informatorium Medicamentorum (IM) loprazolam, geraadpleegd 29-1-2024.

Acuut effect/duur van het effect

Onderzoeken gericht op het acute effect zijn niet beschikbaar. DRUID heeft loprazolam ingedeeld in categorie III, met het advies na incidenteel gebruik gedurende 72 uur geen deel te nemen aan het verkeer.

De SmPC vermeldt dat sufheid overdag vaak voorkomt (1-10%). Ook vermoeidheid en een dronken gevoel worden gemeld. De beschreven bijwerkingen hebben voornamelijk betrekking op een dosering hoger dan 1 mg (2).

Een dosisafhankelijke invloed op de rijvaardigheid wordt ook gezien in de beschikbare studies. In de meta-analyse van Verster (2006) en de review van Verster (2004) wordt 10-11 uur na inname van 1 mg loprazolam een significante verslechtering van de rijvaardigheid t.o.v. placebo gezien. Wanneer de on-the-road rijtest na 16-17 uur na inname wordt herhaald, blijkt de verslechtering van de rijvaardigheid na inname van 1 mg loprazolam niet meer significant (3)(4) .

De auteurs vergelijken de invloed van 1 mg loprazolam op de rijvaardigheid met de effecten van een BAC < 0.5 g/L (3)(4)(5).

Bij een dosering van 2 mg loprazolam voor de nacht was de verslechtering van de rijvaardigheid zowel na 10-11 uur als na 16-17 uur significant. In de ochtendtest was de invloed op de rijvaardigheid vergelijkbaar met de effecten op de rijvaardigheid van een BAC boven 1,0 g/L. In de on-the-road rijtest na 16-17 uur na inname was de invloed op de rijvaardigheid ongeveer gelijk aan de effecten van een BAC van 0,8-1,0 g/L (3)(4).

In de review van Vermeeren (2004) worden na inname van 2 mg loprazolam de meest ernstige residuele effecten gezien bij metingen in de ochtend en middag in vergelijking tot effecten die worden gezien bij andere middellangwerkende benzodiazepineagonisten. Dit residuele effect werd door de onderzoekers berekend en vergeleken met een BAC > 1.0 g/L in de ochtend (10 uur na inname) en 0.8-1.0 g/L in de middag (16 uur na inname) (5).

Loprazolam is enkel geregistreerd voor de indicatie kortdurende behandeling van slapeloosheid en als premedicatie (voorafgaand aan een ingreep). Daarom is geen advies voor langdurig, dagelijks gebruik opgenomen.

2. SPC Dormonoc tabletten 2-05-2023.
3. Verster J et al. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Medicine Reviews* 2004;8:309-325.
4. Verster JC et al. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf* 2006;1(1):63- 71.
5. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. *Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs* 2004;18(5):297-326.

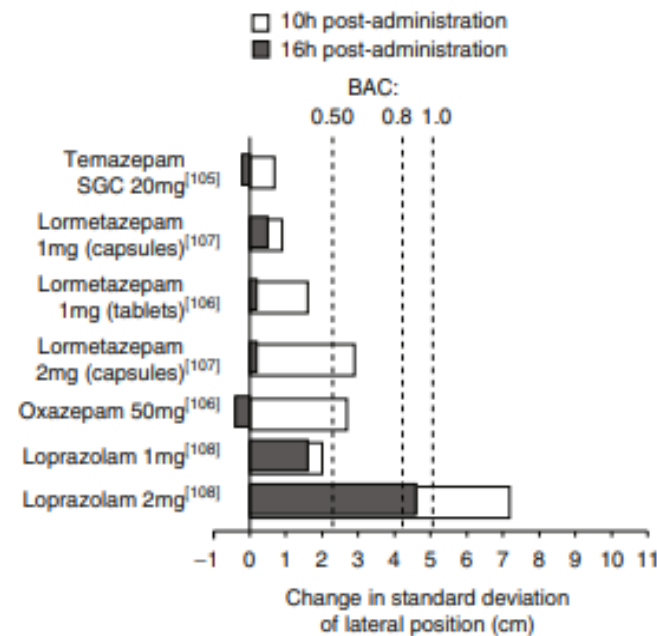
DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer tot het volgende consult met de arts. Bij eenmalig/ incidenteel gebruik adviseert DRUID een wachttijd van 3 dagen na inname voordat men aan het verkeer deelneemt.

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
Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs 2004;18(5):297-326. Review.	<u>Deelnemers</u> - <u>Medicatie</u> 1 mg loprazolam of 2 mg loprazolam. <u>Moment van meting</u> 8-12 uur, 15 uur of 18 uur na inname.	Studieopzet Dit artikel is een review van epidemiologisch bewijs naar de residuele effecten van o.a. loprazolam, 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. 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. <i>*de meta-analyse die is opgenomen in de review is die van Berghaus (1998). Helaas is die niet beschikbaar via Pubmed, ook geen abstract. Betreft een artikel in het Duits.</i> Resultaten In de tests naar de residuele effecten van verschillende benzodiazepineagonisten gaf binnen de middellangwerkende middelen gebruik van 2 mg loprazolam de meest ernstige residuele effecten bij metingen in de ochtend en middag. Dit residuele effect werd door de onderzoekers berekend en vergeleken met een BAC > 1.0 g/L in de ochtend en 0.8 g/L in de middag. De residuele effecten na inname van 1 mg loprazolam zijn 10 uur na inname vergelijkbaar met een BAC < 0.50 g/L. Dit is ook weergegeven in onderstaande figuur:

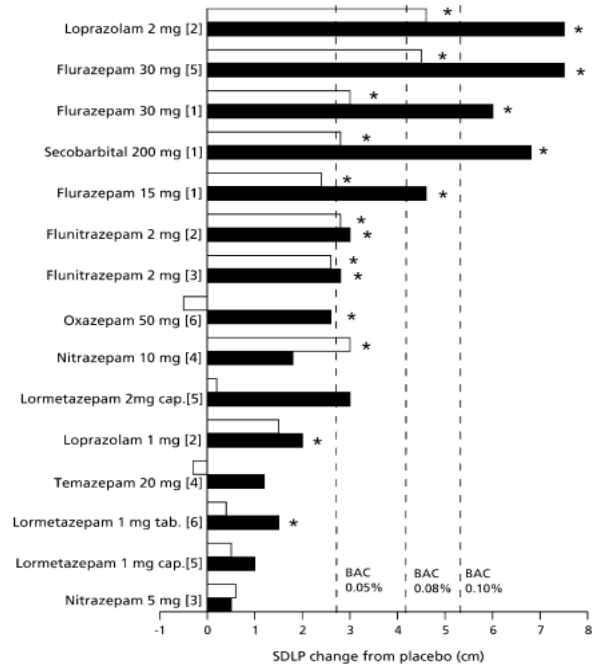


Loprazolam wordt traag geabsorbeerd en daardoor treedt het effect eerder in dan de t_{max} aangeeft. De t_{max} is 5 uur, met een range van 1-12 uur. Met deze lange t_{max} is volgens de onderzoekers het risico op residuele effecten verhoogd.

In onderstaande tabel wordt een samenvatting gegeven van de resultaten op de rijvaardigheid uit geïnccludeerde meta-analyses en experimentele studies. Weergegeven zijn de percentages (%) die significant verschilden van placebo, gemeten op 8-12 uur na inname en op 15 en 18 uur na inname van loprazolam in een dosering tussen 0,5 en 2,0 mg.

Drug	Dose (mg)	Time after ingestion (hours)					
		8-12		15		18	
		%	N	%	N	%	N
Intermediate half-life hypnotics							
Loprazolam	0.5-2.0	32	28	42	12	25	8

		Conclusie van de auteur(s) De residuele effecten van 2 mg loprazolam kunnen worden gecategoriseerd als ernstig en langzaam afnemend. De residuele effecten van 1 mg loprazolam zijn mild tot gemiddeld gedurende 8 tot 12 uur na inname.
Verster J et al. Residual effects of sleep medication on driving ability. Sleep Medicine Reviews 2004;8:309-325. Review.	<u>Deelnemers</u> 16 vrouwen die bekend zijn met slaapproblemen. <u>Medicatie</u> 1 mg loprazolam, 2 mg loprazolam of 2 mg flunitrazepam. <u>Moment van meting</u> 10-11 uur na inname voor de nacht en 16-17 uur na inname.	Studieopzet Het betreft een review van epidemiologische studies naar de invloed van hypnotica op de rijvaardigheid. Resultaten In een on-the-road rijtest werd na gebruik van 1 mg loprazolam voor de nacht (gedurende 2 nachten) een significante verslechtering van de rijvaardigheid aangetoond in de ochtendtest (10-11 uur na inname). In de middagtest (16-17 uur na inname) was de verslechtering niet significant t.o.v. na gebruik van placebo. In beide tests was de invloed op de rijvaardigheid vergelijkbaar met een BAC minder dan 0,5 g/l. Bij een dosering van 2 mg loprazolam voor de nacht was de verslechtering van de rijvaardigheid in beide tests significant. In de ochtendtest was de invloed op de rijvaardigheid vergelijkbaar met een BAC boven 1,0 g/l. In de middagtest was de invloed op de rijvaardigheid ongeveer gelijk met een BAC van 1,0 g/l. In de volgende staafdiagram zijn deze resultaten te zien. Resultaten zijn na inname van de medicatie op twee achtereenvolgende nachten. Resultaten met de zwarte balken zijn gemeten 10-11 uur na inname, de open balken geven de resultaten weer die gemeten zijn 16-17 uur na inname. Met een * zijn de verschillen aangeduid die significant zijn t.o.v. placebo.



Verster JC et al. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. Curr Drug Saf 2006;1(1):63-71. Meta-analyse.	<u>Deelnemers</u> 16 vrouwen die bekend zijn met slaapproblemen. <u>Medicatie</u> 1 mg loprazolam, 2 mg loprazolam of 2 mg flunitrazepam. <u>Moment van meting</u> 10-11 uur na inname voor de nacht en 16-17 uur na inname.	Studieopzet In deze meta-analyse zijn 10 placebogecontroleerde, gerandomiseerde dubbelblinde studies opgenomen met diverse hypnotica. In de studies is de invloed van medicatie middels rijtests op de weg onderzocht. Primaire uitkomstmaat was de SDLP. Resultaten <table><tr><th>Subjects</th><th>Age (SD)</th><th>Nights</th><th>Treatment</th><th>Outcome</th></tr><tr><td>16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment</td><td>28.7 (4.8)</td><td>2</td><td>loprazolam 1 and 2 mg flunitrazepam 2 mg placebo</td><td>SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam and loprazolam 2 mg administration. Loprazolam 1 mg significantly increased SDLP 10-11h after administration, but not in the afternoon.</td></tr></table> Na inname van 2 mg loprazolam was de SDLP significant verhoogd bij meting 10-11 uur na inname en bij meting 16-17 uur na inname. Na inname van 1 mg loprazolam was de SDLP significant verhoogd in de rijtest 10-11 uur na inname, niet bij meting na 16-17 uur na inname. In onderstaande tabel zijn de studieresultaten van de geïnccludeerde studie door de auteurs van de meta-analyse. Gemeten 10-11 na inname: <table><tr><th rowspan="2">Treatment</th><th colspan="3">Placebo</th><th colspan="3">Treatment</th><th colspan="3">Outcome</th></tr><tr><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>p</th><th>ES</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>Loprazolam 1 mg</td><td>16</td><td>18.92</td><td>4.62</td><td>16</td><td>20.96</td><td>5.12</td><td>0.25</td><td>0.41</td><td>-0.32;1.14</td></tr><tr><td>Loprazolam 2 mg</td><td>16</td><td>18.92</td><td>4.62</td><td>16</td><td>26.09</td><td>6.78</td><td>0.0E+01</td><td>1.21</td><td>0.41;2.00</td></tr><tr><td>Flunitrazepam 2 mg</td><td>16</td><td>18.92</td><td>4.62</td><td>16</td><td>21.04</td><td>4.94</td><td>0.22</td><td>0.43</td><td>-0.30;1.16</td></tr></table> N= Number of subjects, SD = Standard Deviation, ES = Effect size, 95%CI = ninety-five percent confidence interval. Gemeten 16-17 uur na inname:	Subjects	Age (SD)	Nights	Treatment	Outcome	16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	28.7 (4.8)	2	loprazolam 1 and 2 mg flunitrazepam 2 mg placebo	SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam and loprazolam 2 mg administration. Loprazolam 1 mg significantly increased SDLP 10-11h after administration, but not in the afternoon.	Treatment	Placebo			Treatment			Outcome			N	Mean	SD	N	Mean	SD	p	ES	95% CI	Loprazolam 1 mg	16	18.92	4.62	16	20.96	5.12	0.25	0.41	-0.32;1.14	Loprazolam 2 mg	16	18.92	4.62	16	26.09	6.78	0.0E+01	1.21	0.41;2.00	Flunitrazepam 2 mg	16	18.92	4.62	16	21.04	4.94	0.22	0.43	-0.30;1.16
Subjects	Age (SD)	Nights	Treatment	Outcome																																																									
16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	28.7 (4.8)	2	loprazolam 1 and 2 mg flunitrazepam 2 mg placebo	SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam and loprazolam 2 mg administration. Loprazolam 1 mg significantly increased SDLP 10-11h after administration, but not in the afternoon.																																																									
Treatment	Placebo			Treatment			Outcome																																																						
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	p	ES	95% CI																																																				
Loprazolam 1 mg	16	18.92	4.62	16	20.96	5.12	0.25	0.41	-0.32;1.14																																																				
Loprazolam 2 mg	16	18.92	4.62	16	26.09	6.78	0.0E+01	1.21	0.41;2.00																																																				
Flunitrazepam 2 mg	16	18.92	4.62	16	21.04	4.94	0.22	0.43	-0.30;1.16																																																				

Treatment	Placebo			Treatment			Outcome		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	<i>p</i>	<i>ES</i>	<i>95% CI</i>
Loprazolam 1 mg	16	19.17	4.23	16	20.79	5.83	0.38	0.31	-0.42;1.04
Loprazolam 2 mg	16	19.17	4.23	16	23.77	6.59	0.03	0.81	0.06;1.57
Flunitrazepam 2 mg	16	19.17	4.23	16	20.99	5	0.28	0.38	-0.35;1.11

N= Number of subjects, SD = Standard Deviation, ES = Effect size, 95%CI = ninety-five percent confidence interval.

Conclusie van de auteur(s)

Bij nachtelijke inname van benzodiazepineagonisten is het niet veilig om de volgende ochtend auto te rijden.

Opmerkingen KNMP

In deze meta-analyse is dezelfde studie opgenomen met loprazolam als in de eerdere review van Verster (2004). Deze meta-analyse heeft geen andere studies met loprazolam kunnen includeren.

De effecten van meerdaagse toediening van loprazolam zijn niet onderzocht.

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Loprazolam is door DRUID ingedeeld in categorie III Advies DRUID: • Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time and that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) and that the reaction time can also be reduced without experiencing side effects. • Advice 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) • Advice the patient not to drink alcohol or use other psychoactive substances when taking this medicine. • One time (occasional) use: inform your patient that his/her response is still reduced for approximately 3 days. Advice your patient not to drive then.

SPC**Bron****Resultaten/ opmerkingen**

SPC Dormonoc tabletten 2-05-2023	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen De rijvaardigheid of het gebruik van machines kan nadelig worden beïnvloed door sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie. Indien de slaapduur onvoldoende is kan de kans op verminderde waakzaamheid toenemen. Relevante bijwerkingen Vaak: sufheid overdag. Soms: duizeligheid, vermoeidheid. Verder gemeld (frequentie onbekend): dronken gevoel, verminderd bewustzijn. Dubbel zien. De beschreven bijwerkingen hebben voornamelijk betrekking op doses hoger dan 1 mg.
-------------------------------------	--

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