

Verkeersdeelname: Lormetazepam

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).

RCT = Randomized Controlled Trial

SDLP = Standaard Deviatie van de Laterale Positie.

Datum literatuursearch: 19-01-2024

CONCLUSIE

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

DRUID heeft lormetazepam ingedeeld in categorie III. Onderzoeken naar de acute effecten van lormetazepam op de rijvaardigheid zijn beperkt beschikbaar. Uit de enige beschikbare studie naar de acute effecten van lormetazepam van Willumeit et al. (1983) blijkt 2 mg lormetazepam een significante invloed te hebben op de rijvaardigheid, gemeten tot en met 3 uur na inname in een rijsimulatietest.

In het advies wordt een onderscheid gemaakt in dosering, waarbij na inname van meer dan 1 mg lormetazepam wordt geadviseerd gedurende 16 uur geen deel te nemen aan het verkeer (Verster 2004) (Vermeeren 2004). Na inname van 1 mg lormetazepam of minder wordt geadviseerd gedurende 10 uur geen deel te nemen aan het verkeer (Verster 2004) (Dassanayake 2011).

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.

Na orale toediening wordt de Cmax na ong. 2 uur bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ong. 10 uur en is bij ouderen verlengd tot ong. 20 uur. Lormetazepam wordt ingedeeld als benzodiazepineagonist met een middellange halfwaardetijd (1).

(1) Informatorium Medicamentorum geraadpleegd op 08-03-2024.

Acuut effect/ duur van het effect

DRUID heeft lormetazepam ingedeeld in categorie III. Studies naar de acute effecten van lormetazepam zijn zeer beperkt beschikbaar. In de studie van Willumeit (1983) worden 3 uur na inname van 2 mg lormetazepam significante invloeden op de rijvaardigheid gemeten (2).

Naar de duur van het effect van lormetazepam zijn verschillende studies gedaan. Deze studies zijn opgenomen in drie reviews (3,4,5). De review van Verster (2004) beschrijft een verlenging van de SDLP 10-11 uur na inname van 2 mg lormetazepam, welke vergelijkbaar is met de effecten van een

BAC > 0,05% in het verkeer. Bij meting na 16-17 uur na inname wordt nauwelijks nog een invloed op de SDLP gevonden, deze wordt vergeleken met de invloed van een BAC < 0,05% (3). In de review van Dassanayake (2011) is een studie geïncludeerd waarin beschreven is dat de invloed op de rijvaardigheid de ochtend na inname van 2 mg lormetazepam minimaal is (5).

Na inname van 1 mg lormetazepam op twee opeenvolgende nachten werd een significante verlenging van SDLP gemeten de volgende ochtend (10-11 uur na inname). Echter deze was vergelijkbaar met de effecten van een BAC < 0,05% in het verkeer. Na drie opeenvolgende nachten gebruik van 1 mg lormetazepam werd geen significante negatieve invloed op de rijvaardigheid gemeten de volgende ochtend (3). In de review van Vermeeren (2004) worden dezelfde conclusies getrokken (4). Haaks hierop staat een geïncludeerde studie in de drie reviews. In deze studie wordt bij 18 gezonde vrijwilligers wel een significante toename in SDLP gevonden 10 uur na inname van 1 mg lormetazepam op twee opeenvolgende nachten. Na 16 uur na inname werd geen verlenging in SDLP meer gemeten. De auteurs van de reviews merken op dat deze afwijkende resultaten waarschijnlijk te verklaren zijn doordat de belemmerende factoren niet werden waargenomen in de rijimulator (3).

In de RCT van Staner (2005) worden de ochtend (9-11 uur) na inname van 1 mg lormetazepam significante invloeden op de rijvaardigheid gemeten. Dit betrof rijsimulatietests, waarin onderzoek is gedaan naar andere rijvaardigheidsparameters dan de SDLP. Ook blijkt lormetazepam niet alle onderzochte rijvaardigheidsparameters negatief te beïnvloeden. Het aantal botsingen en aantal afwijkingen van de route werden niet beïnvloed (6).

Lormetazepam is enkel geregistreerd voor de indicatie kortdurende behandeling van slapeloosheid(1). Daarom is geen advies opgenomen voor langdurig, dagelijks gebruik.

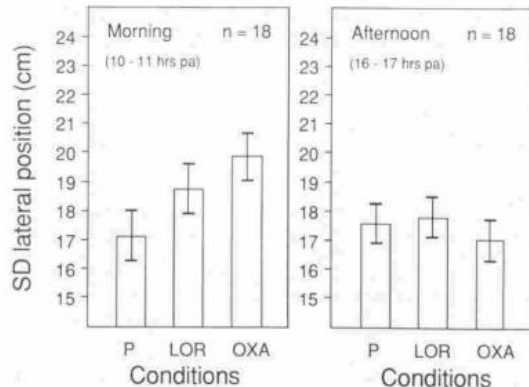
- (2) Willumeit HP et al. Driving ability following the subchronic application of lormetazepam, flurazepam and placebo. *Ergonomics* 1983;26:1055-61.
- (3) Verster J et al. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Medicine Reviews* 2004;8:309-325.
- (4) Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. *Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs* 2004;18(5):297-326.
- (5) 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.
- (6) Staner L et al. Next day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology* 2005;181:790-8.

DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer tot het volgende bezoek aan de arts. Ook wordt beschreven dat de rijvaardigheid negatief beïnvloed kan worden zonder dat de patiënt bijwerkingen ervaart.

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																								
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. Review.	<u>Deelnemers</u> - <u>Medicatie</u> 1 mg lormetazepam, 2 mg lormetazepam en vele andere medicijnen. <u>Moment van meting</u> Verschillende meetmomenten.	Studieopzet 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. De invloed van lormetazepam op de rijvaardigheid is onderzocht in vijf geïncludeerde experimentele studies. Resultaten In patiënten met slaapproblemen gaf 1 mg of 2 mg lormetazepam voor de nacht geen significante acute of subchronische effecten op de SDLP de ochtend na inname (1). In 18 gezonde vrijwilligers is na twee doses lormetazepam 1 mg een significante toename in SDLP gezien na 10 uur na inname. In de rijsimulatietest 16 uur na inname werd geen significante toename in SDLP gemeten. Zie figuur hieronder. Waarin de gemiddelde SDLP ($\pm$standaarddeviatie) wordt weergegeven in cm op 10-11uur na inname en 16-17 uur na inname van P=placebo, LOR=1mg lormetazepam, OXA=50 mg oxazepam (2): <table><caption>SD lateral position (cm) data from figure</caption><thead><tr><th>Time of Day</th><th>Condition</th><th>Mean SDLP (cm)</th><th>Standard Deviation (cm)</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="3">Morning (10-11 hrs pa)</td><td>P</td><td>~17.2</td><td>~0.8</td></tr><tr><td>LOR</td><td>~18.8</td><td>~0.8</td></tr><tr><td>OXA</td><td>~20.0</td><td>~0.8</td></tr><tr><td rowspan="3">Afternoon (16-17 hrs pa)</td><td>P</td><td>~17.8</td><td>~0.8</td></tr><tr><td>LOR</td><td>~17.8</td><td>~0.8</td></tr><tr><td>OXA</td><td>~17.0</td><td>~0.8</td></tr></tbody></table> In een studie met een rijsimulator gaf 2 mg lormetazepam een toename in tracking errors en een langere reactietijd wanneer getest op 1-5 uur na inname(3),. Bij een rijsimulatietest de ochtend na inname waren geen significante acute of subchronische effecten meetbaar. . (2,3,5).	Time of Day	Condition	Mean SDLP (cm)	Standard Deviation (cm)	Morning (10-11 hrs pa)	P	~17.2	~0.8	LOR	~18.8	~0.8	OXA	~20.0	~0.8	Afternoon (16-17 hrs pa)	P	~17.8	~0.8	LOR	~17.8	~0.8	OXA	~17.0	~0.8
Time of Day	Condition	Mean SDLP (cm)	Standard Deviation (cm)																							
Morning (10-11 hrs pa)	P	~17.2	~0.8																							
	LOR	~18.8	~0.8																							
	OXA	~20.0	~0.8																							
Afternoon (16-17 hrs pa)	P	~17.8	~0.8																							
	LOR	~17.8	~0.8																							
	OXA	~17.0	~0.8																							

		De acute invloed (1 uur na inname) en de subacute invloed (15 uur na inname) van langwerkende vs kortwerkende benzodiazepines werd onderzocht in rijsimulatietests in de RCT van Willumeit (1984) (ref 4 in deze review). In deze studie werden 1,5 mg en 2 mg lormetazepam gebruikt als kortwerkende benzodiazepine en 5 mg en 10 mg diazepam en 30 mg flurazepam werden ingezet als langwerkende benzodiazepines. Lormetazepam bleek de ochtend na inname de rijvaardigheid te verbeteren in tegenstelling tot flurazepam waarbij de ochtend na inname een significante afname in rijvaardigheid werd gemeten (4). In de placebogecontroleerde RCT van Iudice (2002) (ref 5) kregen 12 jonge vrijwilligers (gem leeftijd 31 jaar oud) 1 mg lormetazepam drie nachten achtereen of placebo. Op de ochtend na de derde inname kregen de deelnemers een aantal neuropsychologische tests. De testochtend werd afgesloten met een rijsimulatietest. (<i>Hoeveel uur na inname de rijsimulatietest werd afgenomen, is niet beschreven in de abstract.</i>) Alle tests, inclusief rijsimulatietest, lieten geen afwijkingen in testresultaten zien in de vergelijking van placebo met actieve medicatie. De auteurs merken wel op dat de studie een beperkte sensitiviteit heeft (5). De combinatie van alcohol en lormetazepam gaf een acute verslechtering in de rijvaardigheid die veroorzaakt wordt door lormetazepam (3). (1) 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 (2) Volkerts ER, Van Laar MW, Van Willigenburg APP, et al. A comparative study of on-the-road and simulated driving performance after nocturnal treatment with lormetazepam 1 mg and oxazepam 50 mg. Hum Psychopharmacol 1992; 7 (5): 297-309 (3) Willumeit HP, Ott H, Neubert W, et al. Alcohol interaction of lormetazepam, mepindolol sulphate and diazepam measured by performance on the driving simulator. Pharmacopsychiatry 1984; 17 (2): 36-43 (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; 1 Suppl.: 182-92 (5) Iudice A, Bonanni E, Maestri M, et al. Lormetazepam effects on daytime vigilance, psychomotor performance and simulated driving in young adult healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40 (7): 304-9 Opmerkingen KNMP In deze review wordt de invloed op de rijvaardigheid van vele medicijnen beschreven. Over lormetazepam is maar een kort stukje tekst opgenomen. Omdat in de review hele summier studieresultaten waren beschreven, zijn referentie 2,4 en 5 nader uitgewerkt. Deze referenties
--	--	---

		zijn ook allemaal opgenomen in de review van Verster (2004) die in deze risicoanalyse is opgenomen.
Staner L et al. Next day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. Psychopharmacology 2005;181:790-8. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over studie.	<u>Deelnemers:</u> 23 patiënten met een primaire slapeloosheid (DSM-IV), gemiddelde leeftijd = 38,8 jaar oud. <u>Medicatie:</u> 1 mg lormetazepam (capsule), 10 mg zolpidem, 7.5 mg zopiclon en placebo. <u>Moment van meten:</u> 9-11 uur na de eerste en de zevende inname werd een rijtest in een rij simulator afgenomen	Studieopzet 23 patiënten met primaire slapeloosheid (DSM-IV) kregen gedurende 7 dagen 10 mg zolpidem, 7.5 mg zopiclon, 1 mg lormetazepam (capsule) of placebo voor het slapen gaan. Tussen de verschillende behandelingen zat een wash-out tijd van 7 dagen. Het effect van de behandeling op de rijvaardigheid is gemeten in een 60 minuten durende, monotone rijconditie in een rij simulator op dag 2 (de dag na de eerste inname) en dag 8 (de dag na de 7^e inname) nadat de deelnemers een nacht in het laboratorium hebben geslapen. Zowel de gemiddelde, als de mediane afwijking van de absolute snelheid (km/uur) zijn gemeten. Ook de gemiddelde en mediane afwijking van de snelheidslimiet zijn bepaald. Daarnaast zijn de afwijking van de ideale route en het aantal botsingen gemeten.. Resultaten Inname van lormetazepam had een significante invloed op de mediane afwijking van de absolute snelheid ($p < 0,05$). Ook de gemiddelde en mediane afwijking van de snelheidslimiet was significant ($p < 0,05$). Het aantal afwijkingen van de snelheidslimiet was ook significant verslechterd na inname van lormetazepam ($p < 0,01$). Er zijn geen significante verschillen gevonden in de afwijking van de ideale route en in het aantal botsingen na inname van lormetazepam. Deze resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabel (tabel 1).

Table 1 Effects of single and repeated administration of three hypnotic drugs and placebo on subjective sleep and driving abilities in 23 primary insomniac patients (mean±SD)

	Dosing		Treatment				<i>F</i> _{3,66} value ^a
	Single	Repeated	Placebo	Lormetazepam 1 mg	Zolpidem 10 mg	Zopiclone 7.5 mg	
Subjective sleep ^b							
Ease to get asleep	52.5±18.3	55.2±20.3	45.8±20.8	55.0±18.3*	59.4±17.4**	55.4±18.6*	4.25**
Sleep quality	67.1±21.4	70.1±20.1	61.1±21.6	70.0±22.1*	68.8±21.5	74.5±15.2**	3.44*
Awakening from sleep	65.5±24.5	67.0±23.7	65.7±23.6	70.6±21.0	66.1±23.6	62.6±27.5	0.83
Behaviour after waking	64.6±22.2	64.6±22.1	63.7±23.2	69.2±19.8	63.1±23.6	62.5±21.6	0.88
Driving abilities ^c							
Absolute speed deviation							
Mean	123.9±9.7	123.7±12.2	123.7±14.6	125.1±10.9	123.3±8.2	122.8±9.5	1.84
Median	125.3±10.3	124.9±12.6	124.6±15.4	127.2±11.6*	124.3±8.1	124.1±9.3	2.38 [#]
SD	13.6±3.9	13.7±5.9	12.6±2.7	15.1±7.9*	12.6±3.2	14.3±3.9	2.32 [#]
Speed limit deviation							
Mean	-4.9±9.7	-4.6±11.3	-4.6±13.2	-3.0±10.8*	-5.7±8.2	-5.9±9.2	2.58 [#]
Median	-4.2±10.2	-4.3±11.2	-4.4±13.3	-2.3±11.6*	-5.0±8.0	-5.3±9.1	2.32 [#]
SD	10.1±3.9	10.3±5.1	9.5±4.2	11.6±6.1**	9.1±3.4	10.7±3.5	3.60*
Ideal route deviation							
Mean	-0.24±0.6	-0.16±0.4	-0.18±0.3	-0.15±0.2	-0.17±0.4	-0.31±0.8	0.55
Median	-0.25±0.5	-0.18±0.3	-0.19±0.3	-0.19±0.3	-0.19±0.3	-0.31±0.7	1.39
SD	0.78±0.6	0.78±0.6	0.66±0.2	0.71±0.2	0.84±0.7	0.93±0.9	0.94
Number of collisions	0.44±1.4	0.22±0.6	0.21±0.6	0.37±0.9	0.15±0.4	0.66±1.9**	2.36 [#]

^aUnivariate *F* value for treatment effect; placebo to treatment contrasts were calculated if *p*<.08

^bVariables expressed in millimetres; MANOVA overall significance for treatment effect, approx. *F*=2.033, *p*<.05; dosing effect and Treatment×Dosing interaction were non-significant

^cSpeed expressed in kilometres per hour; MANOVA overall significance for treatment effect, approx. *F*=0.701, *p*<.05; dosing effect and Treatment×Dosing interaction were non-significant

p*<.05, *p*<.01, [#]*p*<.08

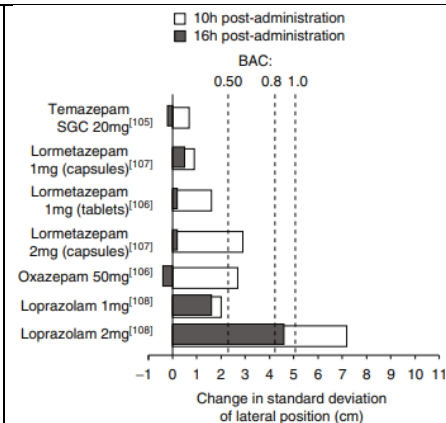
Conclusie auteurs

De rijvaardigheid was verminderd de ochtend (9-11 uur) na inname van 1 mg lormetazepam.

Opmerkingen KNMP

- In dit onderzoek is op twee verschillende momenten gemeten. Het is echter niet duidelijk of de getallen bij de behandelingen horen bij de meting na inname 1 of inname 7 of dat het een combinatie is van beiden.
- De auteurs merken op dat het onduidelijk is wat de afwijkende metingen op snelheidslimiet en botsingen voorkomen, zeggen over de primaire parameter die in een on-the-road rijtest wordt gemeten, te weten de SDLP. Kortom: deze resultaten van de rijsimulatietest kunnen niet zonder meer worden vertaald naar de invloed van de medicatie op de rijvaardigheid op de weg.
- Lormetazepam wordt in deze studie toegediend in capsulevorm. In Nederland is enkel een tablet van lormetazepam beschikbaar. Echter in het artikel staan ook de farmacokinetische kenmerken van de capsule met lormetazepam beschreven en die lijken vrijwel identiek aan die van de tablet lormetazepam die in Nederland wordt gebruikt (C_{max} na 1 uur en eliminatiehalfwaardetijd van gemiddeld 10 uur).

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 lormetazepam, 2 mg lormetazepam en vele andere hypnotica. <u>Moment van meting</u> Verschillende meetmomenten.	Studieopzet Dit artikel is een review van epidemiologisch bewijs naar de residuele effecten van o.a. lormetazepam, 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> Lormetazepam is beschikbaar in twee formuleringen, waarbij de tabletten een langzamere mate van absorptie hebben dan de capsules. Resultaten <u>Residuele effecten de dag na inname</u> Lormetazepam 1 mg capsules hebben meer dan 8 uur na inname waarschijnlijk geen residuele effecten. Dit is gebaseerd op beoordeling door deskundigen, de meta-analyse en een rijvaardigheidsonderzoek (1). Lormetazepam 1 mg tabletten hebben een klein, maar significant, effect op de rijvaardigheid tussen 8 en 12 uur na inname (2). Het effect van lormetazepam 2 mg capsules op de rijvaardigheid was klein tot matig. Tussen 8 en 12 uur na inname was de invloed matig en vergelijkbaar met de effecten van een BAC van 0,5 g/L op de rijvaardigheid de volgende ochtend (1). Zie onderstaande figuur voor de vergelijking van de verschillende doseringen lormetazepam met de verschillende BAC:
---	---	---



Het effect op de rijvaardigheid verdween in de middag. De meta-analyse omvatte weinig onderzoeken waarin de effecten van lormetazepam 2 mg zijn beoordeeld en maakt geen onderscheid tussen formuleringen.

In onderstaande tabel VIII hebben de auteurs de residuele effecten van 1 mg lormetazepam tabletten en capsules en van 2 mg lormetazepam capsules gemeten op verschillende tijden na inname gecategoriseerd:

Table VIII. Categorisation of the residual effects of hypnotics according to the system outlined in table V

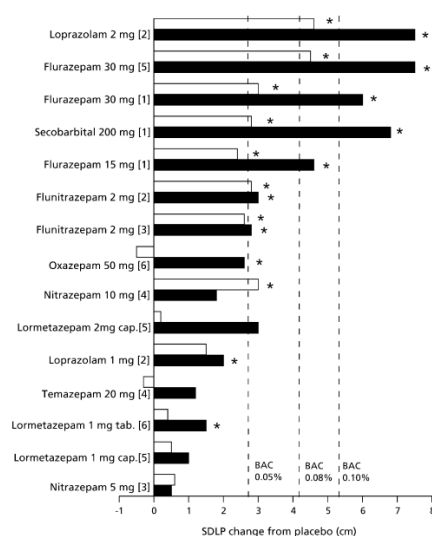
Drug	Dose (mg)	Time after bedtime administration			
		4–8h (2nd half of the night)	8–12h (morning)	12–16h (afternoon)	16–22h (evening)
Lormetazepam capsules	1	II.2 Moderate	I. Unlikely	I. Unlikely	I. Unlikely
Lormetazepam tablets	1	III. Severe	II.1 Minor	I. Unlikely	I. Unlikely
Lormetazepam capsules	2	III. Severe	II.2 Moderate	I. Unlikely	I. Unlikely

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.

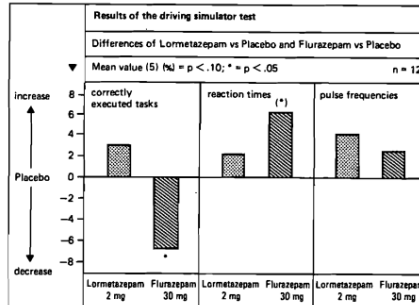
		Table VII. Summary of results for hypnotics from a meta-analysis of experimental studies assessing medicinal drug effects on driving performance.^[14] Indicated are the percentage of performance parameters found to be significantly different from placebo between 8 and 12 hours, and at 15 and 18 hours after ingestion of various hypnotics and doses of hypnotics <table><tr><th rowspan="3">Drug</th><th rowspan="3">Dose (mg)</th><th colspan="6">Time after ingestion (hours)</th></tr><tr><th colspan="2">8-12</th><th colspan="2">15</th><th colspan="2">18</th></tr><tr><th>%</th><th>N</th><th>%</th><th>N</th><th>%</th><th>N</th></tr><tr><td colspan="8">Intermediate half-life hypnotics</td></tr><tr><td>Loprazolam</td><td>0.5-2.0</td><td>32</td><td>28</td><td>42</td><td>12</td><td>25</td><td>8</td></tr><tr><td>Lormetazepam</td><td>1</td><td>7</td><td>42</td><td>0</td><td>12</td><td>11</td><td>9</td></tr><tr><td>Lormetazepam</td><td>2</td><td>71</td><td>7</td><td>0</td><td>6</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Temazepam</td><td>10</td><td>2</td><td>44</td><td>0</td><td>4</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Temazepam</td><td>20</td><td>5</td><td>89</td><td>19</td><td>31</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Temazepam</td><td>30-40</td><td>7</td><td>32</td><td>0</td><td>8</td><td>50</td><td>2</td></tr></table> N = total number of performance parameters studied. Effecten na meerdaagse inname: Een studie heeft gekeken naar het effect op de rijvaardigheid gedurende een gebruik van 1 mg en 2 mg lormetazepam soft gelatine capsules. De residuele effecten van 2 mg lormetazepam waren het meest uitgesproken na 4 nachten behandeling wat duidt op een aanvankelijke accumulatie, gevolgd door tolerantie binnen de eerste week van de behandeling. 1 mg lormetazepam soft gelatine capsules vertoonde geen residuele effecten gedurende een week behandeling (1). (1) 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 (2) Volkerts ER, Abbink F. Kater-effecten op de rijvaardigheid na slaapmiddelgebruik? Lormetazepam en oxazepam versus placebo (Hangover effects on driving performance following use of hypnotics?). J Drug Ther Res 1990; 15 (1): 22-6 Opmerkingen KNMP - De auteurs geven aan dat lormetazepam in twee formuleringen beschikbaar is: capsules en tabletten en dat de tabletten een lagere absorptiesnelheid hebben. In Nederland is anno 2024 alleen een tablet beschikbaar, en geen capsule. - In deze review wordt gekeken naar de studie van Brookhuis (1990), Volkerts (1990) en Volkerts (1992). De studie van Brookhuis (1990) en Volkerts (1992) worden ook besproken in de review van Verster J et al (2004), welke hieronder is opgenomen.	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	Lormetazepam	1	7	42	0	12	11	9	Lormetazepam	2	71	7	0	6	0	1	Temazepam	10	2	44	0	4	0	2	Temazepam	20	5	89	19	31	0	2	Temazepam	30-40	7	32	0	8	50	2
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																																																																							
Lormetazepam	1	7	42	0	12	11	9																																																																							
Lormetazepam	2	71	7	0	6	0	1																																																																							
Temazepam	10	2	44	0	4	0	2																																																																							
Temazepam	20	5	89	19	31	0	2																																																																							
Temazepam	30-40	7	32	0	8	50	2																																																																							
Verster J et al. Residual effects of sleep medication on	Deelnemers: 16 vrouwen met bekende slaapproblemen (1 mg en 2 mg lormetazepam capsules) en	Studieopzet Review van studies met een rijtest op de weg. Daarnaast worden resultaten van rijsimulatoren en epidemiologische studies ook meegenomen.																																																																												

driving ability. Sleep Medicine Reviews 2004;8:309-325. Review	18 gezonde mannen (1 mg lormetazepam tablet) <u>Medicatie:</u> Lormetazepam 1 mg en 2 mg capsules. Lormetazepam 1 mg tabletten en vele andere hypnotica. <u>Moment van meten:</u> 10-11 uur na inname en 16-17 uur na inname.	Opzet van <u>studie 1</u>: deelnemers zijn 16 vrouwen met een voorgeschiedenis met slapeloosheid en ervaring met hypnotische behandeling met benzodiazepines. Na 10-11 uur en na 16-17 uur na inname van lormetazepam 1 mg capsules, lormetazepam 2 mg capsule of flurazepam 30 mg op 2, 4 en 7 nachten achtereen werden on-the-road rijtests afgenomen. Opzet van <u>studie 2</u>: deelnemers zijn 18 gezonde mannelijke vrijwilligers. Na 10-11 uur en na 16-17 uur na inname van lormetazepam 1 mg tablet of oxazepam 50 mg op 2 nachten achtereen werden on-the-road rijtests afgenomen. <u>Studie 3</u>: deelnemers zijn 12 gezonde vrijwilligers die drie nachten achtereen 1 mg lormetazepam innemen. De ochtend na inname krijgen zij een rijsimulatietest. Resultaten In studie 1 gaf 1 mg lormetazepam (capsule) geen significante verslechtering van de rijvaardigheid na twee, vier en zeven nachten van behandeling, maar individuele SDLP-verhogingen zijn wel gerapporteerd. Deze individuele verhogingen waren vergelijkbaar met de effecten van een BAC > 0.5 promille (SDLP +4.6 cm bij 1 mg lormetazepam) en een BAC > 0.8 promille (SDLP +10.3 cm bij 2 mg lormetazepam). In de middag rijtest waren geen verschillen gevonden ten opzichte van placebo (1). In studie 2 was na 1 en 2 nachten van inname van 1 mg lormetazepam (tablet) een significante vermindering van de rijvaardigheid gevonden in de ochtendmeting (10-11 uur na inname) vergelijkbaar met een BAC <0.05% (0.5 promille). In de middagmeting (16-17 uur na inname) werd geen significante invloed op de rijvaardigheid gemeten. Echter, in dit onderzoek werden de belemmerende effecten niet waargenomen in de rijsimulator (2). De verschillende resultaten van studie 1 en studie 2 weerspiegelen volgens de auteurs vermoedelijk de verschillen in formulering (tablet en capsule) en onderzoekspopulatie (vrouwen en mannen). De effecten van 1 mg en 2 mg lormetazepam capsules en 1 mg lormetazepam tabletten op de rijvaardigheid na 2 dagen behandeling worden in de figuur hieronder weergegeven, uitgedrukt in verandering van SDLP t.o.v. placebo. De zwarte balken geven het meetmoment 10-11 uur na inname weer en de open balken geven het meetmoment 16-17 uur na inname weer. Met de zwarte stippellijnen worden de effecten van de verschillende BAC op de verandering in SDLP aangeduid. Met een * zijn de significante verschillen t.ov. placebo aangeduid.
---	--	--



In de derde studie met 12 gezonde vrijwilligers is gekeken naar het effect van 1 mg lormetazepam (tablet) in de ochtend na 3 opeenvolgende nachten behandeling. Uit de rijssimulatietest bleek geen significante vermindering van de rijvaardigheid de volgende ochtend. Aanvullende testen ter beoordeling van het geheugen, de aandacht en reactiesnelheid lieten ook geen significante prestatievermindering zien (3). In een ander onderzoek waarbij de acute effecten van 2 mg lormetazepam binnen 3 uur na inname in een rijssimulator zijn onderzocht, werd een significante prestatievermindering gezien. Deze prestaties werden verder verslechterd bij gelijktijdige toediening van alcohol (4).

- (1) Brookhuis KA, Volkerts ER, O'Hanlon JF. Repeated dose effects of lormetazepam and flurazepam upon driving performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 1—5.
- (2) Volkerts ER, van Laar MW, van Willigenburg APP. A comparative study of on-the-road and simulated driving performance after nocturnal treatment with lormetazepam 1 mg and oxazepam 50 mg. *Hum Psychopharmacol* 1992; 7: 297—309.
- (3) Iudice A, Bonnani E, Maestri M et al. Lormetazepam effects on daytime vigilance, psychomotor performance and simulated driving in young adult healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 304—309.
- (4) Willumeit HP, Ott H, Neubert W et al. Alcohol interaction of lormetazepam, mepindolol sulphate and diazepam measured by performance on the driving simulator. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17: 36—43.

		Opmerkingen KNMP In de studie van Willumeit (1984) naar de acute effecten van 2 mg lormetazepam is niet gespecificeerd of er gebruik is gemaakt van capsules of tabletten.																
Willumeit HP et al. Driving ability following the subchronic application of lormetazepam, flurazepam and placebo. Ergonomics 1983;26:1055-61. Gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over studie.	Deelnemers: 12 gezonde deelnemers (21-30 jaar). Medicatie: 2 mg lormetazepam, 30 mg flurazepam of placebo. Moment van meten: De ochtend na de laatste inname.	Studieopzet 12 gezonde vrijwilligers namen 2 mg lormetazepam, 30 mg flurazepam of placebo 's avonds, gedurende 7 opeenvolgende dagen. De ochtend na de laatste inname is een rijvaardigheidstest afgenomen in een rijsimulator. Hierbij is een continue tracking test en een reactietest gedaan. Resultaten Onderstaande figuur laat zien dat na inname van 2 mg lormetazepam meer taken goed uitgevoerd zijn tijdens de rijsimulatie dan na inname van placebo (niet-significant) en dat de reactietijd iets verlengd is maar niet significant ten opzichte van placebo en minder verlengd dan na inname van flurazepam.  <table border="1"><caption>Results of the driving simulator test</caption><thead><tr><th>Metric</th><th>Lormetazepam 2 mg</th><th>Flurazepam 30 mg</th><th>Placebo</th></tr></thead><tbody><tr><td>correctly executed tasks</td><td>~3</td><td>~-6</td><td>0</td></tr><tr><td>reaction times (*)</td><td>~2</td><td>~6</td><td>0</td></tr><tr><td>pulse frequencies</td><td>~4</td><td>~2</td><td>0</td></tr></tbody></table> Figure 2. Results of the driving-simulator test in 12 subjects. Opmerkingen KNMP - Deelnemers waren 11 mannen en 1 vrouw. - De tijd tussen het moment van inname en het moment van de rijsimulator is niet gespecificeerd. Alleen dat het de ochtend na de laatste inname is. - Er is niet gespecificeerd of het gaat om 2 mg lormetazepam in capsule of in tabletvorm.	Metric	Lormetazepam 2 mg	Flurazepam 30 mg	Placebo	correctly executed tasks	~3	~-6	0	reaction times (*)	~2	~6	0	pulse frequencies	~4	~2	0
Metric	Lormetazepam 2 mg	Flurazepam 30 mg	Placebo															
correctly executed tasks	~3	~-6	0															
reaction times (*)	~2	~6	0															
pulse frequencies	~4	~2	0															

Classificaties

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

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC lormetazepam Prolepha	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurende 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. Relevante bijwerkingen Frequentie onbekend: slaperigheid overdag, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, duizeligheid, ataxie en dubbelzien. Deze bijwerkingen kunnen zich vooral voordoen tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen doorgaans na voortgezet gebruik. Andere bijwerkingen (frequentie onbekend): anterograde amnesie.

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