

Verkeersdeelname: Nitrazepam



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).
SDLP: Standaard Deviatie van de Laterale Positie

Datum literatuursearch: 19-01-2024

CONCLUSIE

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

In het advies wordt een onderscheid gemaakt in dosering, waarbij na inname van een dosering tot en met 5 mg wordt geadviseerd gedurende 12 uur geen deel te nemen aan het verkeer (Verster 2006, Vermeeren 2004, Verster 2004). Na inname van een dosering meer dan 5 mg luidt het advies gedurende 72 uur geen deel te nemen aan het verkeer. Dit advies is afgeleid vanuit het DRUID-advies.

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.

Nitrazepam heeft een lange halfwaardetijd (30 uur). De Cmax wordt na ongeveer 1,5-2,5 uur bereikt. Bij dagelijks gebruik wordt de 'steady state'-plasmaconcentratie binnen 4 dagen bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd is 30 uur en kan bij ouderen en bij leverfunctiestoornis toenemen tot 40 uur vanwege een groter verdelingsvolume.

Bij nitrazepam treedt enige cumulatie op na dagelijks toediening (1).

(1) Informatorium Medicamentorum (IM) nitrazepam geraadpleegd op 06-03-2024.

Acuut effect/ duur van het effect/ dosisrelatie

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

Uit de meta-analyse van Verster (2006) en de review van Vermeeren (2004) blijkt dat 10 mg nitrazepam een significante invloed heeft op de rijvaardigheid. Na inname van 10 mg nitrazepam werd bij de 12 deelnemers in een rijtest in de middag (16-17 uur na inname) een grotere invloed op de rijvaardigheid gemeten dan in de ochtendtest (10-11 uur na inname) (2,3).

Er zijn geen studies beschikbaar die de invloed op de rijvaardigheid van 10 mg nitrazepam na langer dan 16-17 uur na inname meten. Het is niet onwaarschijnlijk dat de invloed van 10 mg nitrazepam op de rijvaardigheid langer dan 16-17 uur aanhoudt mede door de lange halfwaardetijd van nitrazepam. Daarom is het advies van DRUID overgenomen voor doseringen van meer dan 5 mg per dag. Hierbij wordt geadviseerd gedurende 72 uur geen deel te nemen aan het verkeer. In het advies van DRUID wordt overigens geen onderscheid gemaakt in doseringen van nitrazepam.

Inname van 5 mg nitrazepam blijkt zowel tijdens de rijtest in de ochtend, als de rijtest in de middag geen invloed te hebben op de rijvaardigheid (n=16). In de review van Vermeeren (2006) en Verster (2004) wordt dan ook de conclusie getrokken dat de invloed van nitrazepam op de rijvaardigheid dosisafhankelijk is en aanzienlijk groter is na een dosering van 10 mg dan na een dosering van 5 mg (3,4). In beide publicaties is de conclusie over de invloed van 5 mg nitrazepam op de rijvaardigheid gebaseerd op één studie uit de jaren '80. Waarin de 16 deelnemers reeds bekend waren met het gebruik van benzodiazepineagonisten in verband met slaapproblemen. Deze studie is niet meer beschikbaar en daarmee kan de onderzoeksopzet ook niet nader worden bekeken.

In de review van Dassanayake (2011) wordt de invloed van 5 mg nitrazepam op de remreactietijd in een rijsimulator besproken. Na 9 uur na inname wordt een langere remreactietijd gemeten. Het aantal uitwijkmanoeuvres op de weg blijkt niet significant beïnvloed te worden na inname van 5 mg nitrazepam (5). Ook in de review van Vermeeren (2004) zijn studies geïncludeerd waarin een significant residueel effect wordt gemeten 8-12 uur na inname van 5 mg nitrazepam. Deze residuele effecten hadden echter geen significante invloed op de rijvaardigheid. De auteurs concluderen dat het onwaarschijnlijk is dat 16-22 uur na inname van 5 mg nitrazepam een residueel effect gezien wordt. Na 12-16 uur na inname van 5 mg nitrazepam wordt een minimaal residueel effect verwacht (3). Op basis van bovenstaande studieresultaten is het advies opgenomen na inname van 5 mg nitrazepam gedurende 12 uur geen deel te nemen aan het verkeer.

Nitrazepam is enkel geregistreerd voor de indicatie kortdurende behandeling van slapeloosheid (1). Daarom is geen apart advies voor langdurig gebruik opgenomen. Het huidige advies om na 12 uur na inname van 5 mg en 72 uur na inname van 10 mg geldt ook voor dagelijks gebruik (3).

- (2) 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.
- (3) Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. *Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs* 2004;18(5):297-326.
- (4) Verster J et al. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Medicine Reviews* 2004;8:309-325.
- (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.

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> 5 mg nitrazepam, 10 mg nitrazepam 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. Nitrazepam kwam naar voren in twee rijvaardigheidsstudies. Resultaten In een groep met jonge vrouwen met slapeloosheid is na inname van 10 mg nitrazepam een toename in de SDLP gevonden, 16-17 uur na nachtelijke inname (1). Ook na 8 dagen continue behandeling bleef deze beperking in de rijvaardigheid bestaan. Dit bewijs ondersteunt de epidemiologische bevindingen waarbij nitrazepam geassocieerd werd met een toename van 170% in verkeersongevallen in de eerste week van gebruik (2). 9 uur na inname van 5 mg nitrazepam is een langere remreactietijd gezien in een rijsimulator. Bij een rijvaardigheidstest op een afgesloten parcours is echter geen significante toename gemeten in het aantal fouten bij uitwijkmanoeuvres (3). (1) O'Hanlon JF, Volkerts ER. Hypnotics and actual driving performance. Acta Psychiatr Scand 1986; 74 Suppl. 332: 95-104. (2) Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. Sleep Med 2008; 9 (8): 818-22 (3) Laurell H, Tornros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1986; 58 (3): 182-6 Conclusie van de auteur(s) Resultaten van experimentele studie suggereren dat flurazepam, diazepam, flunitrazepam, nitrazepam en zopiclone een significante beperking in de rijvaardigheid kan veroorzaken. Bevindingen uit epidemiologische studies laten zien dat dezelfde medicijnen ook geassocieerd worden met een significante toename in risico op verkeersongelukken. Opmerkingen KNMP In deze review wordt de invloed op de rijvaardigheid van meerdere medicijnen beschreven. Over nitrazepam is maar een kort stukje tekst opgenomen.
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	Deelnemers: 16 vrouwen met bekende slaapproblemen (5 mg nitrazepam) & 12 vrouwen met bekende slaapproblemen (10 mg nitrazepam)	Studieopzet Meta-analyse van 10 placebogecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde studies met een rijvaardigheidstest op de weg met diverse hypnotica. In twee van de 10 studies is gekeken naar de rijvaardigheid na inname van 5mg en 10 mg nitrazepam. Waarbij zowel 10-11 uur na nachtelijke inname van nitrazepam, als na 16-17 uur na inname de invloed op de rijvaardigheid is gemeten. Het primaire meetpunt van de test is de SDLP. Resultaten Uit de resultaten van de geïnccludeerde studie met 5 mg nitrazepam bleek op beide meetmomenten geen invloed op de rijvaardigheid meetbaar (1).

	Medicatie: 5 mg nitrazepam en 10 mg nitrazepam Moment van meten: De test werd de ochtend na inname (10-11 uur na inname) en de middag na inname (16-17 uur na inname) van de medicatie afgenomen.	Inname van 10 mg nitrazepam had wel een significante invloed op de rijvaardigheid gemeten in de rijtests de volgende dag. In de middagtest (16-17 uur na inname) bleek de invloed op de rijvaardigheid groter dan in de ochtendtest (10-11 uur na inname) (2,3). Study Characteristics <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>29.1 (4.7)</td><td>2</td><td>zopiclone 7.5 mg nitrazepam 5 mg flunitrazepam 2 mg placebo</td><td>SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam 2 mg. SDLP was significantly increased 10-11h after zopiclone 7.5 mg administration, but not in the afternoon. Nitrazepam 5 mg did not impair driving ability.</td></tr><tr><td>12 women with a history of insomnia and hypnotic treatment</td><td>32.9 (3.8)</td><td>2</td><td>temazepam 20 mg (caps.) nitrazepam 10 mg placebo</td><td>Temazepam did not significantly impair driving ability. SDLP was significantly increased after Nitrazepam 10 mg. The effects of Nitrazepam were most pronounced in the afternoon test.</td></tr></table> In onderstaande tabel zijn de studieresultaten van de drie geïnccludeerde studies met 5 mg en 10 mg nitrazepam samengevat door de auteurs van de meta-analyse. Gemeten 10-11 uur na inname van nitrazepam 5 mg (1) en nitrazepam 10 mg (2,3): <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>Nitrazepam 5 mg</td><td>16</td><td>20.54</td><td>3.33</td><td>16</td><td>20.96</td><td>4.16</td><td>0.76</td><td>0.11</td><td>-0.61;0.83</td></tr><tr><td>Flunitrazepam 2 mg</td><td>16</td><td>20.54</td><td>3.33</td><td>16</td><td>23.27</td><td>5.22</td><td>0.09</td><td>0.61</td><td>-0.13;1.35</td></tr><tr><td>Zopiclone 7.5 mg</td><td>16</td><td>20.54</td><td>3.33</td><td>16</td><td>23.19</td><td>4.26</td><td>0.06</td><td>0.68</td><td>-0.07;1.42</td></tr><tr><td>Temazepam 20 mg</td><td>12</td><td>22.42</td><td>3.99</td><td>12</td><td>23.14</td><td>5.76</td><td>0.73</td><td>0.14</td><td>-0.71;0.99</td></tr><tr><td>Nitrazepam 10 mg</td><td>12</td><td>22.42</td><td>3.99</td><td>12</td><td>24.39</td><td>5</td><td>0.21</td><td>0.51</td><td>-0.35;1.38</td></tr></table> Gemeten na 16-17 uur na inname van nitrazepam 5 mg (1) en nitrazepam 10 mg (2,3): <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>Nitrazepam 5 mg</td><td>16</td><td>20.91</td><td>3.75</td><td>16</td><td>21.36</td><td>4.64</td><td>0.77</td><td>0.1</td><td>-0.62;0.83</td></tr><tr><td>Flunitrazepam 2 mg</td><td>16</td><td>20.91</td><td>3.75</td><td>16</td><td>23.53</td><td>5.07</td><td>0.11</td><td>0.57</td><td>-0.17;1.31</td></tr><tr><td>Zopiclone 7.5 mg</td><td>16</td><td>20.91</td><td>3.75</td><td>16</td><td>21.95</td><td>4.12</td><td>0.46</td><td>0.26</td><td>-0.47;0.98</td></tr><tr><td>Temazepam 20 mg</td><td>12</td><td>22.29</td><td>3.81</td><td>12</td><td>22.11</td><td>3.5</td><td>0.91</td><td>-0.05</td><td>-0.89;0.80</td></tr><tr><td>Nitrazepam 10 mg</td><td>12</td><td>22.29</td><td>3.81</td><td>12</td><td>25.72</td><td>4.33</td><td>0.05</td><td>0.81</td><td>-0.08;1.69</td></tr></table> (1) Volkerts ER, Louwerens JW, Gloerich ABM, et al. Zopiclone's residual effect upon actual driving performance versus those of nitrazepam and flunitrazepam. VSC, Report 84-10, Traffic Research Centre, Groningen, The Netherlands, 1984. (2) O'Hanlon JF, Volkerts ER. Hypnotics and actual driving performance. Acta Psychiatr Scand 1986; 74 Suppl. 332: 95-104.	Subjects	Age (SD)	Nights	Treatment	Outcome	16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	29.1 (4.7)	2	zopiclone 7.5 mg nitrazepam 5 mg flunitrazepam 2 mg placebo	SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam 2 mg. SDLP was significantly increased 10-11h after zopiclone 7.5 mg administration, but not in the afternoon. Nitrazepam 5 mg did not impair driving ability.	12 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	32.9 (3.8)	2	temazepam 20 mg (caps.) nitrazepam 10 mg placebo	Temazepam did not significantly impair driving ability. SDLP was significantly increased after Nitrazepam 10 mg. The effects of Nitrazepam were most pronounced in the afternoon test.	Treatment	Placebo			Treatment			Outcome			N	Mean	SD	N	Mean	SD	p	ES	95% CI	Nitrazepam 5 mg	16	20.54	3.33	16	20.96	4.16	0.76	0.11	-0.61;0.83	Flunitrazepam 2 mg	16	20.54	3.33	16	23.27	5.22	0.09	0.61	-0.13;1.35	Zopiclone 7.5 mg	16	20.54	3.33	16	23.19	4.26	0.06	0.68	-0.07;1.42	Temazepam 20 mg	12	22.42	3.99	12	23.14	5.76	0.73	0.14	-0.71;0.99	Nitrazepam 10 mg	12	22.42	3.99	12	24.39	5	0.21	0.51	-0.35;1.38	Treatment	Placebo			Treatment			Outcome			N	Mean	SD	N	Mean	SD	p	ES	95% CI	Nitrazepam 5 mg	16	20.91	3.75	16	21.36	4.64	0.77	0.1	-0.62;0.83	Flunitrazepam 2 mg	16	20.91	3.75	16	23.53	5.07	0.11	0.57	-0.17;1.31	Zopiclone 7.5 mg	16	20.91	3.75	16	21.95	4.12	0.46	0.26	-0.47;0.98	Temazepam 20 mg	12	22.29	3.81	12	22.11	3.5	0.91	-0.05	-0.89;0.80	Nitrazepam 10 mg	12	22.29	3.81	12	25.72	4.33	0.05	0.81	-0.08;1.69
Subjects	Age (SD)	Nights	Treatment	Outcome																																																																																																																																																							
16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	29.1 (4.7)	2	zopiclone 7.5 mg nitrazepam 5 mg flunitrazepam 2 mg placebo	SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam 2 mg. SDLP was significantly increased 10-11h after zopiclone 7.5 mg administration, but not in the afternoon. Nitrazepam 5 mg did not impair driving ability.																																																																																																																																																							
12 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	32.9 (3.8)	2	temazepam 20 mg (caps.) nitrazepam 10 mg placebo	Temazepam did not significantly impair driving ability. SDLP was significantly increased after Nitrazepam 10 mg. The effects of Nitrazepam were most pronounced in the afternoon test.																																																																																																																																																							
Treatment	Placebo			Treatment			Outcome																																																																																																																																																				
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	p	ES	95% CI																																																																																																																																																		
Nitrazepam 5 mg	16	20.54	3.33	16	20.96	4.16	0.76	0.11	-0.61;0.83																																																																																																																																																		
Flunitrazepam 2 mg	16	20.54	3.33	16	23.27	5.22	0.09	0.61	-0.13;1.35																																																																																																																																																		
Zopiclone 7.5 mg	16	20.54	3.33	16	23.19	4.26	0.06	0.68	-0.07;1.42																																																																																																																																																		
Temazepam 20 mg	12	22.42	3.99	12	23.14	5.76	0.73	0.14	-0.71;0.99																																																																																																																																																		
Nitrazepam 10 mg	12	22.42	3.99	12	24.39	5	0.21	0.51	-0.35;1.38																																																																																																																																																		
Treatment	Placebo			Treatment			Outcome																																																																																																																																																				
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	p	ES	95% CI																																																																																																																																																		
Nitrazepam 5 mg	16	20.91	3.75	16	21.36	4.64	0.77	0.1	-0.62;0.83																																																																																																																																																		
Flunitrazepam 2 mg	16	20.91	3.75	16	23.53	5.07	0.11	0.57	-0.17;1.31																																																																																																																																																		
Zopiclone 7.5 mg	16	20.91	3.75	16	21.95	4.12	0.46	0.26	-0.47;0.98																																																																																																																																																		
Temazepam 20 mg	12	22.29	3.81	12	22.11	3.5	0.91	-0.05	-0.89;0.80																																																																																																																																																		
Nitrazepam 10 mg	12	22.29	3.81	12	25.72	4.33	0.05	0.81	-0.08;1.69																																																																																																																																																		

		(3) O'Hanlon JF, Volkerts ER, Brookhuis KA, et al. Repeated dose effects of nitrazepam and temazepam upon actual driving performance. Traffic Research Centre, University of Utrecht, The Netherlands. VK 85-02, 1985. Conclusies van de auteur(s): Bij nachtelijke inname van benzodiazepineagonisten is het niet veilig om de volgende ochtend auto te rijden. Opmerkingen KNMP De invloed op de rijvaardigheid van 5 mg nitrazepam wordt enkel gebaseerd op de studie van Volkerts (1984) waarin 16 vrouwen deelnamen met bekende slaapproblemen en bekend gebruik van slaapmedicatie. Deze publicatie is niet meer beschikbaar via Pubmed, ook niet in een abstract. Welke slaapmedicatie eerder werd gebruikt en hoeveel tijd voorafgaand aan de studie deze gestaakt werd, kan niet nagezocht worden.
Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs 2004;18(5):297-326. Review	Deelnemers - Medicatie Nitrazepam 5 mg of nitrazepam 10 mg en vele andere hypnotica Moment van meting 8-12 uur, 15 uur en 18 uur na inname.	Studieopzet Dit artikel is een review van epidemiologisch bewijs naar de residuele effecten van o.a. nitrazepam, 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). Deze is niet beschikbaar via Pubmed, ook geen abstract. Betreft een artikel in het Duits.</i> Resultaten <u>Residuele effecten de dag na inname</u> Het residuele effect van nitrazepam 10 mg kan worden gecategoriseerd als matig tot ernstig en houdt gedurende de hele dag aan. De residuele effecten van nitrazepam 5 mg lijken na meer dan 8 uur na inname gering te zijn (1). De meta-analyse bevestigde dat 10 mg nitrazepam de rijvaardigheid waarschijnlijk gedurende de hele dag na toediening voor het slapengaan verminderd. De effecten werden beoordeeld als ernstig en afnemend tot matig (2,3). Nitrazepam 5 mg had in sommige studies een significant residueel effect na 8 tot 12 uur na toediening (4,5,6,7,8). De invloed op de rijvaardigheid in een rijtest was echter afwezig (9). Er is geen consensus tussen verschillende onderzoekers betreffende de ernst van de residuele effecten van 5 mg nitrazepam. In onderstaande tabel VIII hebben de auteurs de residuele effecten van nitrazepam 5 mg en 10 mg 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)
Nitrazepam	5	III. Severe	II.1 Minor	II.1 Minor	I. Unlikely or minor
Flunitrazepam	2	III. Severe	II.2 Moderate	II. Minor to moderate	II.1 Minor
Nitrazepam	10	III. Severe	II.2 Moderate	II.2 Moderate	II.2 Moderate
Flurazepam	15	III. Severe	II.2 Moderate	II.2 Moderate	II.2 Moderate
Flurazepam	30	III. Severe	III. Severe	III. Severe	II.2 Moderate
Loprazolam	2	III. Severe	III. Severe	III. Severe	II.2 Moderate

HGC = hard gelatine capsules; SGC = soft gelatine capsules.

Effecten op de rijvaardigheid

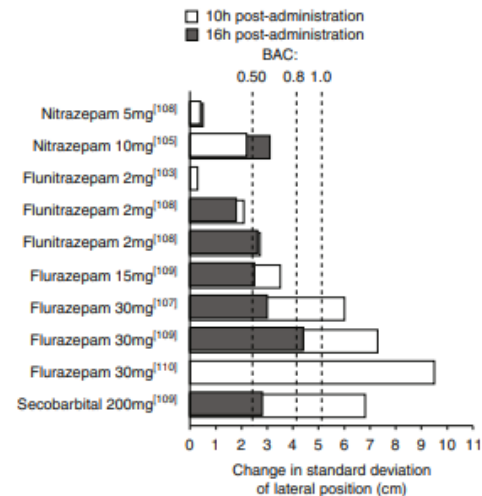
In tabel VII (hieronder weergegeven) wordt een samenvatting gegeven van de resultaten van een meta-analyse van experimentele studies naar de effecten van medicatie op de rijvaardigheid (10). Weergegeven worden de percentages (%) van de parameters die significant verschillend zijn t.o.v. placebo. De invloed 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

Drug	Dose (mg)	Time after ingestion (hours)					
		8–12		15		18	
		%	N	%	N	%	N
Long half-life hypnotics							
Nitrazepam	5	16	88	29	17	0	12
Nitrazepam	10	44	94	23	31	33	12

Vergelijking met bloedalcohol concentratie (BAC)

De auteurs hebben 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. Resultaten worden in onderstaande figuur weergegeven. Ook wordt in de onderstaande figuur met de verticale lijnen de invloed weergegeven van de verschillende BAC (1,9) .



De residuele effecten van 10 mg nitrazepam op de rijvaardigheid in de ochtend en middagtesten waren gelijk aan de effecten van een BAC tussen de 0.5 en 0.8 g/l en dat hield zo aan gedurende 8 dagen van opeenvolgende behandeling (1).

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.

- (1) O'Hanlon JF, Volkerts ER. Hypnotics and actual driving performance. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74 Suppl. 332: 95-104.
- (2) Wolschrijn H, De Gier JJ, De Smet PAGM. Drugs and driving new categorization system for medicinal drugs. Maastricht: Institute for Drugs, Safety and Behavior, 1991. Report No.: IGVG 91-124.
- (3) Berghaus G. Arzneimittel und Fahrtuechtigkeit: Metaanalyse experimenteller Studien. Bergisch Gladbach: Bundesanstalt fuer Strassenwesen, 1998. Report No.: FP 2.9108.
- (4) Godtlibsen OB, Jerko D, Gordeladze JO, et al. Residual effect of single and repeated doses of midazolam and nitrazepam in relation to their plasma concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 595-600.
- (5) Bourin M, Hubert C, Colombel MC, et al. Residual effects of temazepam versus nitrazepam on memory and vigilance in the normal subject. *Hum Psychopharmacol* 1987; 2: 185-9.
- (6) Laurell H, Tornros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 58 (3): 182-6.
- (7) Morgan K. Effects of repeated dose nitrazepam and lormetazepam on psychomotor performance in the elderly. *Psychopharmacology* 1985; 86 (1-2): 209-11.
- (8) Subhan Z, Hindmarch I. Assessing residual effects of benzodiazepines on short term memory. *Pharm Med* 1984; 1: 27-32.

		(9) Volkerts ER, O'Hanlon JF. Hypnotics' residual effects on driving performance. In: O'Hanlon JF, De Gier JJ, editors. Drug and driving. London: Taylor Francis, 1986. (10) Berghaus G. Arzneimittel und Fahrtuechtigkeit: Metaanalyse experimenteller Studien. Bergisch Gladbach: Bundesanstalt fuer Strassenwesen, 1998. Report No.: FP 2.9108. Conclusie van de auteur(s) De dosering van nitrazepam is een cruciale factor in het bepalen van de residuele effecten. Het gebrek aan invloed op de rijvaardigheid van 5 mg nitrazepam, ondersteunt namelijk het gegeven dat de dosering een belangrijkere factor is in het bepalen van de residuele effecten dan de halfwaardetijd. Opmerkingen KNMP De invloed op de rijvaardigheid van 5 mg nitrazepam wordt enkel gebaseerd op de studie van Volkerts (1984) waarin 16 vrouwen deelnamen met bekende slaapproblemen en bekend gebruik van slaapmedicatie. Deze publicatie is niet meer beschikbaar via Pubmed, ook niet in een abstract. Welke slaapmedicatie eerder werd gebruikt en hoeveel tijd voorafgaand aan de studie deze gestaakt werd, kan niet nagezocht worden.
Verster J et al. Residual effects of sleep medication on driving ability. Sleep Medicine Reviews 2004;8:309-325 Review	Deelnemers 16 vrouwen met bekende slaapproblemen (5 mg nitrazepam) & 12 vrouwen met bekende slaapproblemen (10 mg nitrazepam) Medicatie Nitrazepam 5 mg en nitrazepam 10 mg en vele ander hypnotica Moment van meting	Studieopzet Review van studies met een rijtest op de weg. Daarnaast worden resultaten van rijsimulatoren en epidemiologische studies ook meegenomen. Opzet van <u>studie 1</u>: deelnemers zijn 16 vrouwen met slaapproblemen, welke ervaren zijn met benzodiazepinegebruik. Na 10-11 uur en na 16-17 uur na inname van 5 mg nitrazepam op 2 nachten achtereen werden on-the-road rijtests afgenomen (1). Opzet van <u>studie 2</u>: deelnemers zijn 12 vrouwen met slaapproblemen, welke ervaren zijn met benzodiazepinegebruik.. Na 10-11 uur en na 16-17 uur na inname van 10 mg nitrazepam op 2 nachten achtereen werden on-the-road rijtests afgenomen (2). Resultaten In <u>studie 1</u> werd in beide rijvaardigheidstest (10-11 uur en 16-17 uur na inname) geen significante invloed van 5 mg nitrazepam op de rijvaardigheid gemeten (1). In <u>studie 2</u> werd een significante invloed van 10 mg nitrazepam op de rijvaardigheid gemeten in beide rijtests (10-11 uur na inname en 16-17 uur na inname) ($p < 0.05$). Ook na 7 nachten gebruik van 10 mg nitrazepam was de invloed op de rijvaardigheid in beide testen significant, dit werd gemeten bij 4 deelnemers (2). De invloed van 10 mg nitrazepam op de rijvaardigheid is vergelijkbaar met de effecten van een BAC tussen 0.05% en 0.08% (0.5-0.8 promille). Na 4 nachten en na 7 nachten inname van 10 mg nitrazepam was er echter geen significante verslechtering van de rijvaardigheid aangetoond(2).

	10-11 uur na inname en 16-17 uur na inname	Het was opvallend dat in beide studies in de middagtest (16-17 uur na inname) de rijvaardigheid sterker verminderd was dan in de ochtendtest (10-11 uur na inname) (1,2). In een studie met 18 gezonde vrijwilligers die eenmalig 5 mg nitrazepam kregen, werd de rijvaardigheid gemeten in een rijsimulatortest de volgende ochtend. De rijvaardigheid was significant verslechterd. De invloed op de rijvaardigheid werd gemeten met de remreactietijd bij geluidsignalen, deze was significant vertraagd. De tijd buiten de rijbaan was niet significant beïnvloed (3,4). Na drie opeenvolgende nachten 5 mg nitrazepam ingenomen te hebben was de rijvaardigheid in de simulator niet significant verslechterd. Tijdens een rijvaardigheidstest op een afgesloten weg waarbij obstakels vermeden moesten worden waren na 1 en 3 nachten geen significante verslechtingen van de rijvaardigheid gevonden (4). De effecten van 5 mg en 10 mg nitrazepam op de rijvaardigheid na 2 dagen behandeling worden in de figuur hieronder weergegeven, uitgedrukt in verandering SDLP t.o.v. na placebo (zwarte balk = 10-11 uur na inname, open balk = 16-17 uur na inname). Met de zwarte stippellijnen worden de effecten van de verschillende BAC op de verandering in SDLP aangeduid.
--	---	---

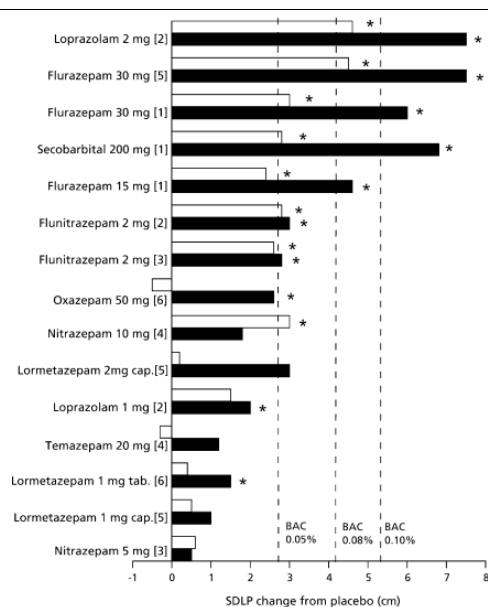


Figure 4 Effects of benzodiazepine hypnotics on actual driving determined after two successive treatment nights. SDLP changes from placebo (cm) are shown for the morning test sessions (10-11 h after bedtime administration; black bars) and the afternoon test sessions (16-17 h after bedtime administration; open bars). Significant differences from placebo are indicated by (*). BAC, blood alcohol concentration, cap., capsules, tab., tablets, Study numbers¹⁻⁶ are shown between brackets.

- (1) Volkerts ER, Louwerens JW, Gloerich ABM, et al. Zopiclone's residual effect upon actual driving performance versus those of nitrazepam and flunitrazepam. VSC, Report 84-10, Traffic Research Centre, Groningen, The Netherlands; 1984.
- (2) O'Hanlon JF, Volkerts ER. Hypnotics and actual driving ability. Acta Psychiatr Scand 1986; 74(suppl 332): 95—104.
- (3) Tornros J, Laurell H. Acute and carry-over effects of brotizolam compared to nitrazepam and placebo in monotonous simulated driving. Pharmacol Toxicol 1990; 67: 77—80.
- (4) Laurell H, Tornros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. Acta Pharmacol Toxicol 1986; 58: 182—186.

Conclusie van auteur(s)

Een verdubbeling van de dosering van nitrazepam heeft een ernstige invloed op de rijvaardigheid de volgende dag. De invloed van nitrazepam op de rijvaardigheid was in de middagtest duidelijker meetbaar dan in de ochtendtest, daarmee was nitrazepam afwijkend van de andere geïnccludeerde medicatie.

Opmerkingen KNMP

		Uit de rijtests in de rij simulator blijkt dat 5 mg nitrazepam wel een significante invloed heeft op de rijvaardigheid van gezonde vrijwilligers (n=18). Al concluderen de auteurs van dit artikel dat het duidelijk lijkt te zijn dat de residuele effecten die kunnen optreden in de ochtend na inname van nitrazepam 5 mg voor de nacht, van kleine omvang lijken te zijn (3). De resultaten van de studie van Volkerts (1984) geven een ander beeld. Hieruit blijkt namelijk geen invloed op de rijvaardigheid de volgende dag na inname van 5 mg nitrazepam. Deelnemers aan deze studie waren 16 vrouwen met bekende slaapproblemen en bekend gebruik van slaapmedicatie. Deze publicatie is niet meer beschikbaar via Pubmed, ook niet in een abstract. Welke slaapmedicatie eerder werd gebruikt en hoeveel tijd voorafgaand aan de studie deze gestaakt werd, kan niet nagezocht worden.
Kožená I et al. Vigilance impairment after a single dose of benzodiazepines. Psychopharmacology (Berl) 1995;119:39-46. Dubbelblinde studie.	Deelnemers: Gezonde vrijwilligers (n=145) Medicatie: 5 mg nitrazepam, diazepam 5 mg en 10 mg, oxazepam 10 mg, medazepam 10 mg en alprazolam 0.2 mg en 0.5. Moment van meten: Sessie I: voor inname van medicijn of placebo. Sessie II: 30-35 minuten na inname medicijn of placebo. Sessie III: 120 min na inname medicijn of placebo.	Studieopzet 145 gezonde vrijwilligers deden 1 metingen sessie voor en 3 sessies na een eenmalige dosering van een van de medicijnen of placebo. Een sessie bestond uit een waakzaamheidstest van 60 minuten en vier korte psychomotorische testen (Digit Symbol Substitution, Pursuit Aiming, Bourdon Cancellation Test en de Stroop Colour Word test). Tijdens de waakzaamheidstest kregen de deelnemers signalen te horen en zij moesten aangeven of het geluid van links of rechts kwam daarbij moesten ze de centrale geluiden negeren. Tegelijkertijd moest een wijzer op een wijzerplaat in de juiste positie gehouden worden door op een knop te drukken. Daarnaast deden de deelnemers een stemmings checklist met vermoeidheid, slaperigheid en prestatie schalen. Resultaten In een dosis van 5 mg versterkt nitrazepam de afname in waakzaamheid, welke wordt gemeten in zowel de prestaties als in de subjectieve toestand (gescoord door de deelnemers zelf). De piek van het effect was, in vergelijking met de andere middelen, verschoven naar de laatste sessie (sessie III, 120 min na inname van 5 mg nitrazepam). Hierbij was een toename in tijd waarbij de wijzer niet op de juiste positie werd gehouden (van 3 naar 11%) en de slaperigheid (van 45 naar 63%) statistisch significant en van dezelfde omvang als waargenomen bij een hogere dosis alprazolam. Inname van 5 mg nitrazepam, diazepam 5 mg en 10 mg en alprazolam 0.5 mg gaf een significante verslechtering van de waakzaamheidstest samen met de ervaren slaperigheid en verhoogde benodigde inspanning van de deelnemers om deze slaperigheid te overwinnen. Er zijn geen effecten gevonden in de psychomotorische testen voor nitrazepam. Conclusie van de auteur(s) Uit deze studie en uit literatuur is een dosis van 5mg nitrazepam relatief veilig gebleken. Nitrazepam verminderde de continue visuele taak; het effect was individueel en langdurig. Na een dosis nitrazepam 5 mg voor de nacht is de volgende dag geen verstoring van gedrag gebleken, wat de veronderstelling ondersteunt dat nitrazepam geen effect op de REM-slaap heeft. Opmerkingen KNMP Ondanks dat de auteurs een afname in waakzaamheid registreren bij de deelnemers na inname van 5 mg nitrazepam,

concluderen zij dat een dosis van 5 mg nitrazepam relatief veilig lijkt. Deze conclusie lijkt enkel gebaseerd op het feit dat 5 mg nitrazepam geen effect op de REM-slaap heeft, een verdere basis voor deze conclusie kan niet worden verklaard.

Referentie

Laurell H et al. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1986 Mar;58(3):182-6.

Gerandomiseerde, dubbelblind, cross-over studie.

Deelnemers:

Gezonde vrijwilligers (n=18)

Medicatie:

Triazolam 0.25 mg, nitrazepam 5 mg of placebo, 3 nachten achter elkaar.

Moment van meten:

De ochtend na nacht 1 en nacht 3.

Studieopzet

18 gezonde vrijwilligers kregen gedurende 3 opeenvolgende nachten triazolam 0.25 mg, nitrazepam 5 mg of placebo. Na nacht 1 en nacht 3 werd in de ochtend de rijvaardigheid getest (9 uur na inname van de medicatie) met een monotone rijvaardigheidstest in een simulator (2,5 uur). De verplichte acties tijdens het rijden waren: remmen bij een lichtsignaal of een geluidsignaal (om de reactietijd voor remmen te meten). Direct opvolgend is er getest met een rijvaardigheidstest (30 min) in een echte auto om de rijvaardigheid te testen.

Resultaten

De rijvaardigheidstest liet zien dat nitrazepam zowel op dag 1 als op dag 3 de slechtste rijvaardigheid liet zien en dat triazolam en placebo ongeveer hetzelfde effect leken te hebben. Echter zijn deze resultaten niet significant. (Zie figuur 3 hieronder).

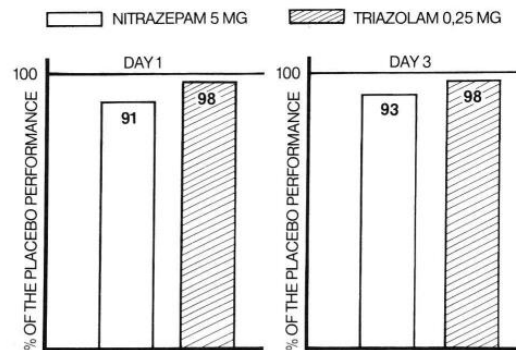


Fig. 3. Actual car driving (total means, 18 subjects).

Simulatietest:

De simulatietest liet op dag 1 zien dat er een significant verschil was in de reactietijd tussen nitrazepam en placebo, echter was er geen significant verschil tussen nitrazepam en triazolam. Op dag drie werd geen effect gevonden van de behandeling met medicatie. (Zie figuur 4 hieronder).

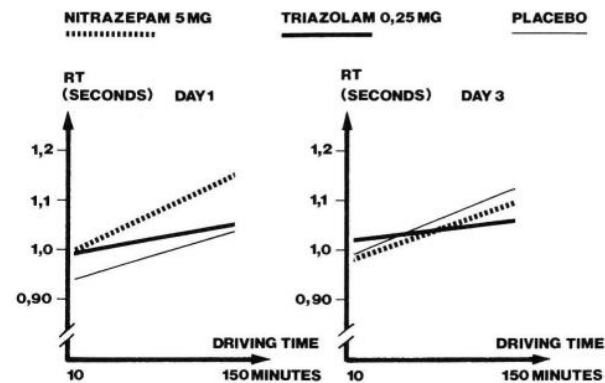


Fig. 4. Brake reaction times, regressions (total means, 18 subjects). The inclination of the curve shows how driving time in the simulator affects brake reaction times.

Weinig signalen zijn gemist tijdens de simulatietest. Nitrazepam had de meeste gemiste signalen op beide testdagen en triazolam het minste.

Conclusie van de auteur(s)

Het effect van de geneesmiddelen was klein en alleen significant in de simulatietest na 1 nacht medicatie. In de rijvaardigheidstest in de auto zijn geen significante verschillen in prestatie gevonden.

Opmerkingen KNMP

- Auteurs geven aan dat er een laag significantielevel was en dat het enige significante effect dat is gevonden ook een onterechte significantie kan zijn.
- Triazolam is niet geregistreerd in Nederland.

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Druid heeft nitrazepam ingedeeld in categorie III. Advies DRUID: • Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time, that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) and that reaction time can also be reduced without experiencing side effects. • Advice the patient not to drive until the next visit after start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights) • Advice the patient not to drink alcohol or use other psychoactive substances when taking this medicine. • One time (occasional) use: inform your patient that his/her response is still reduced for approximately 3 days to one week. Advice your patient not to drive then.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC nitrazepam accord tabletten (01-02-2019)	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Nitrazepam vermindert de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken als gevolg van het optreden van sedatie, amnesie, verminderde concentratie en een verminderde spierfunctie. Bij te weinig slaap wordt de kans op verminderde waakzaamheid groter (zie ook rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"). Patiënten moeten erop gewezen worden dat alcohol deze beïnvloeding kan versterken. Het gebruik van alcohol tijdens de behandeling moet worden vermeden. 4.8 Bijwerkingen (relevante bijwerkingen) Frequentie niet bekend: slaapstoornissen, Slaperigheid overdag, verminderde waakzaamheid en duizeligheid met name aan het begin van de behandeling en verdwijnen doorgaans na voortgezet gebruik. Verder zijn gemeld: visusstoornissen, dubbelzien (met name aan het begin van de behandeling en verdwijnen na voortgezet gebruik).

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