

Verkeersdeelname: Clorazepinezuur

Afkorting:

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

Datum literatuursearch: 17-01-2024

CONCLUSIE

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

Geadviseerd wordt om tot en met 72 uur na de laatste toediening geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen verdwenen zijn.

Hiermee wordt afgeweken van de indeling van DRUID. DRUID heeft clorazepinezuur ingedeeld categorie II voor de directe invloed op de rijvaardigheid. In de literatuur die DRUID gebruikt ter onderbouwing van deze indeling zijn geen rijtests op de weg afgenomen. Uit de studie van Moodley (1985) blijkt 45 minuten na inname van clorazepinezuur een significante invloed op aandacht en reactietijd, gemeten in psychologische tests. Ook uit de studie van Lader (1980) blijken na 1,3 en/of 5 uur na inname significante geneesmiddeleffecten van verschillende doseringen clorazepinezuur die eenmalig werden gegeven.

Er zijn diffuse aanwijzingen in studies dat gewenning optreedt voor de sederende bijwerkingen van clorazepinezuur na een paar dagen tot weken gebruik (zie paragraaf 'Duur van het effect'). Gezien clorazepinezuur in de maagwand volledig wordt omgezet in de metaboliet N-desmethyldiazepam is gekeken naar de farmacokinetische eigenschappen van deze metaboliet. N-desmethyldiazepam heeft een zeer lange halfwaardetijd (42-96 uur) en het is dan ook waarschijnlijk dat cumulatie optreedt bij dagelijks gebruik. Tijdens het dagelijks gebruik van vergelijkbare benzodiazepineagonisten met een lange halfwaardetijd, zoals alprazolam en bromazepam, wordt deelname aan het verkeer ontraden.

Geadviseerd wordt om tot en met 72 uur na de laatste toediening 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(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 het onder invloed van het maagzuur snel, niet-enzymatisch gedecarboxyleerd en in de maagwand enzymatisch gedecarboxyleerd tot de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam en als zodanig geabsorbeerd. Er is na orale toediening vrijwel geen onveranderd

clorazepinezuur in het bloed aantoonbaar. De Cmax van N-desmethyldiazepam wordt na ong. 45 min bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt na 1-2 weken bereikt.

De eliminatiehalfwaardetijd van clorazepinezuur is 2-3 uur, die van N-desmethyldiazepam bedraagt 42-96 uur. Vergelijkbare benzodiazepineagonisten met een lange halfwaardetijd zijn prazepam, diazepam en flurazepam (1). Deze worden allen in categorie III ingedeeld.

1. Informatorium Medicamentorum (IM) clorazepinezuur geraadpleegd op 10-10-2024

Duur van het effect

De SmPC vermeldt dat sedatie en verminderd bewustzijn zeer vaak voorkomen (>10%). Ook staat beschreven dat de meeste bijwerkingen die de rijvaardigheid beïnvloeden voornamelijk voordoen aan het begin van de behandeling optreden en gewoonlijk verdwijnen na herhaalde toediening.

Dat deze bijwerkingen daadwerkelijk verdwijnen na herhaaldelijke toediening, wordt niet onderbouwd met de beschikbare onderzoeken.

In de studie van Dureman (1978) is in een rijsimulatietest na 10 dagen en na 17 dagen inname van clorazepinezuur de invloed op de rijvaardigheid onderzocht. Uit de resultaten van de verschillende tests in de rijimulator bleken geen duidelijke verschillen tussen placebo en clorazepinezuur (2). Dit is de enige beschikbare studie naar de invloed op de rijvaardigheid, in de andere geïnccludeerde studies wordt enkel onderzoek gedaan middels fysiologische en psychologische tests, zoals in de studie van Lader (1980) waarin de deelnemers gedurende twee weken clorazepinezuur kregen. Wanneer de onderzoeksresultaten op dag 1 en dag 15 werden vergeleken, was zichtbaar dat sommige fysiologische metingen significant minder werden beïnvloed op dag 15 dan op dag 1. Deze tolerantie kon niet verklaard worden door metabole factoren, aangezien de plasmaconcentraties van de metaboliet nordiazepam nog wel stegen op dag 15 (3).

In de studie van Hindmarch (1979) was geen significante invloed van clorazepinezuur zichtbaar t.o.v. placebo, gemeten na drie dagen gebruik (4).

Ook is het gezien het metabolisme van clorazepinezuur onwaarschijnlijk dat de sederende bijwerkingen minder worden na herhaaldelijke toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet N-desmethyldiazepam is namelijk 42-96 uur, waardoor accumulatie waarschijnlijk optreedt na herhaaldelijke toediening.

2. Dureman I, Malmgren H, Norrman B. Comparison studies of chlorazepate administered as a divided daily dose and as a single dose at night. *Psychopharmacology (Berl)*. 1978 Apr 28;57(2):123-6.
3. Lader MH, Curry S, Baker WJ. Physiological and psychological effects of chlorazepate in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Jan;9(1):83-90.
4. Hindmarch I, Parrott AC. The effects of repeated nocturnal doses of clobazam, dipotassium chlorazepate and placebo on subjective ratings of sleep and early morning behaviour and objective measures of arousal, psychomotor performance and anxiety. *Br J Clin Pharmacol*. 1979 Oct;8(4):325-9.

DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert een wachttijd van 3-7 dagen na toediening 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
Dureman I, Malmgren H, Norrman B. Comparison studies of chlorazepate administered as a divided daily dose and as a single dose at night. Psychopharmacology (Berl). 1978 Apr 28;57(2):123-6. Dubbel blinde, placebogecontroleerde studie.	<u>Deelnemers</u> 12 mannen (leeftijd: 19-30 jaar oud) die werden behandeld voor algemene symptomen van angst en spanning. <u>Medicatie</u> Clorazepinezuur in een driemaal daagse dosering 5+5+10 mg (gedurende 1 week), clorazepinezuur in een enkelvoudige nachtdosering van 20 mg, aangevuld met 2dd placebo (gedurende 1 week) en 3dd placebo (gedurende 2 dagen). <u>Moment van meting</u> In de ochtend op dag 3, 10 en 17 op 8 uur na inname van de nachtmedicatie werden de tests uitgevoerd, waaronder verschillende rijtests in een rijsimulator.	Studieopzet Een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 12 mannelijke deelnemers met klachten van angst en spanning. Doel van de studie was onderzoeken of de residu effecten van clorazepinezuur anders zijn na verdeelde dosis over de dag (5-5-10 mg) t.o.v. na een enkelvoudige dosering van 20 mg voor de nacht. Alle deelnemers startten met twee dagen 3dd inname van placebo, waarna op dag 3 's ochtends de tests werden afgenomen. Vervolgens werd een week het ene medicatieregime ingenomen en een week het andere medicatieregime. Waarbij op dag 10 en dag 17 's ochtends de tests werden afgenomen. De tests bestonden onder andere uit een rijtest in een rijsimulator, waarbij de volgende uitkomstmaten werden gemeten: reactietijd, aantal rijfouten (van de weg geraken, vertraagd remmen en geen reactie op een optisch signaal (rood licht)). Voorafgaand aan de rijtest scoorden de deelnemers zichzelf middels een vragenlijst op items als alertheid, energie, concentratievermogen. Resultaten De resultaten van de verschillende tests in de rijsimulator vertoonden geen duidelijke verschillen tussen placebo en clorazepinezuur in beide doseerregimes. Twee deelnemers hadden behoorlijke uitschieters in de resultaten na inname van clorazepinezuur. Dat kwam door andere oorzaken dan inname van de medicatie. Ook uit de andere tests kwamen geen significante verschillen in resultaten na inname van placebo versus clorazepinezuur of na de verschillende doseerregimes van clorazepinezuur. Conclusie van de auteur(s) De resultaten indiceren dat clorazepinezuur alleen nominale perceptuele 'hang-over' effecten geeft. Dit ondersteunt een eerdere conclusie van Lader (1976) dat clorazepinezuur het meest logische middel is om langdurige aanvallen van angst te controleren. De achtergrond is dat clorazepinezuur in de maag snel wordt omgezet in nordiazepam, of wordt gemetaboliseerd in het bloed of de lever.

		Opmerkingen KNMP in de weergave van de resultaten van de rijsimulatietests zijn alle resultaten op dag 3, 10 en 17 per persoon opgeteld weergegeven voor de drie soorten studiemedicatie. Het is daarmee onduidelijk welke fouten zijn gemeten op de afzonderlijke meetdagen. Opmerkelijk is dat sommige deelnemers na inname van placebo soms meer fouten maakten dan na inname van clorazepinezuur in welk doseerregime dan ook.
Moodley P, Golombok S, Lader M. Effects of clorazepate dipotassium and placebo on psychomotor skills. Percept Mot Skills. 1985 Dec;61(3 Pt 2):1121-2. Dubbel blinde, placebogecontroleerde studie. <i>Alleen abstract beschikbaar.</i>	<u>Deelnemers</u> 24 normale, gezonde vrijwilligers. <u>Medicatie</u> Clorazepinezuur 15 mg of placebo. <u>Moment van meting</u> De psychologische tests werden afgenomen 45 minuten na inname van de studiemedicatie.	Studieopzet Deels beschikbaar, omdat full-tekst van dit artikel niet is te raadplegen. In deze placebogecontroleerde studie kregen de 24 gezonde deelnemers of 15 mg clorazepinezuur toegediend, of placebo. Na 45 minuten na inname van de studiemedicatie werd het functioneren op de psychologische testbatterij gescoord. Resultaten & conclusie van de auteur(s) Clorazepinezuur geeft een significante vermindering van aandacht en eenvoudige reactietijd in vergelijking tot placebo. De resultaten op complexere tests of het cognitief functioneren werden niet beïnvloed door inname van de medicatie. Opmerkingen KNMP Uit de abstract kan niet worden opgemaakt wat de verschillende tests inhielden en wat bijvoorbeeld het verschil is tussen een eenvoudige en een complexere reactietijd test. De resultaten van deze studie geven wel aanwijzingen voor een directe negatieve invloed van clorazepinezuur op de rijvaardigheid.
Lader MH, Curry S, Baker WJ. Physiological and psychological effects of clorazepate in man. Br J Clin Pharmacol. 1980 Jan;9(1):83-90.	SINGLE-DOSE STUDY <u>Deelnemers</u> 8 mannelijke, gezonde vrijwilligers tussen 20-35 jaar oud. <u>Medicatie</u> 5 mg, 7,5 mg of 15 mg clorazepinezuur of placebo in een eenmalige gift. <u>Moment van meting</u>	Studieopzet Deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bestond uit twee verschillende opzetten. In de ene opzet werden de acute effecten gemeten van een eenmalige gift clorazepinezuur in verschillende doseringen. Gebruikte doseringen waren 5 mg, 7,5 mg of 15 mg clorazepinezuur. In de andere opzet werden de effecten van gewenning gemeten na twee weken gebruik van de studiemedicatie. Studiemedicatie bestond uit 7,5 mg of 15 mg clorazepinezuur of placebo 1dd1 gedurende twee weken.

Dubbel blinde, placebogecontroleerde studie.	Een batterij aan fysiologische en psychologische tests werden afgenomen na 1, 3 en 5 uur na inname van de studiemedicatie. REPEATED DOSE STUDY <u>Deelnemers</u> 9 mannelijke, gezonde vrijwilligers tussen 22-38 jaar oud. <u>Medicatie</u> 7,5 mg of 15 mg clorazepinezuur of placebo gedurende twee weken. <u>Moment van meting</u> Een batterij aan fysiologische en psychologische tests werden afgenomen op dag 1 en op dag 15.	De batterij aan tests die werden afgenomen betreffen fysiologische en psychologische tests die ongeveer 45 minuten duren en bestonden o.a. uit een reactietest waarbij de deelnemers op een knop moesten drukken in reactie op een serie stimuli, ook de 'critical flicker fusion' test werd afgenomen en een aantal zelfscoringsschalen voor lichamelijke symptomen en stemming. Ook werd de plasmaconcentratie van de metaboliet nordiazepam gemeten. Resultaten & conclusie van de auteur(s) Slechts een paar testresultaten van de batterij aan tests vertoonden significante geneesmiddel effecten. Clorazepinezuur heeft fysiologische effecten na acute eenmalige toediening, maar bij doseringen $\leq 7,5$ mg zijn deze minder uitgesproken. De psychologische en subjectieve variabelen worden complex beïnvloed, waarschijnlijk dosis-gerelateerd, waarbij na inname van 15 mg voornamelijk effect wordt gemeten 1 uur na inname, na inname van 7,5 mg wordt een effect gemeten 3 uur na inname en na inname van 5 mg werd het grootste effect gemeten na 5 uur na inname. Wanneer de onderzoeksresultaten op dag 1 en dag 15 werden vergeleken, was zichtbaar dat sommige fysiologische metingen significant minder werden beïnvloed op dag 15 dan op dag 1. Deze tolerantie kan niet verklaard worden door metabole factoren, aangezien de plasmaconcentraties nog wel stegen op dag 15. Echter waren sommige andere testresultaten wel significant meer beïnvloed op dag 15 t.o.v. dag 1. Daarbij speelt ook mee dat de deelnemers op dag 15 allemaal wel door hadden of zij placebo of clorazepinezuur innamen. Opmerkingen KNMP In deze studie zijn geen rijvaardigheidsonderzoeken uitgevoerd. Het is daarmee onduidelijk wat deze resultaten zeggen over de invloed van clorazepinezuur op de rijvaardigheid. Verder is een gebruiksduur van twee weken fijn om iets te kunnen zeggen over de eventuele gewenning die optreedt. Helaas is het onderzoek dan niet meer dubbelblind, omdat de deelnemers zelf ook inmiddels weten welke onderzoeksmedicatie zij krijgen op dat moment. De resultaten kunnen daarmee beïnvloed zijn.
Hindmarch I, Parrott AC. The effects of repeated nocturnal doses of clobazam, dipotassium	<u>Deelnemers</u> 10 gezonde vrijwilligers (gemiddelde leeftijd=27 jaar).	Studieopzet In deze dubbelblinde gerandomiseerde cross-over studie kregen de 12 gezonde vrijwilligers gedurende drie aaneengesloten dagen de studiemedicatie toegediend. De tests werden afgenomen op dag 4.

chlorazepate and placebo on subjective ratings of sleep and early morning behaviour and objective measures of arousal, psychomotor performance and anxiety. Br J Clin Pharmacol. 1979 Oct;8(4):325-9. Dubbelblinde cross-over studie,	<u>Medicatie</u> 30 mg clobazam, 15 mg clorazepinezuur of placebo voor de nacht gedurende 3 opeenvolgende dagen. <u>Moment van meting</u> In de ochtend en/of avond van de vierde dag.	Studiemedicatie bestond uit 30 mg clobazam, 15 mg clorazepinezuur of placebo voor de nacht. Uiteindelijk zijn data van 10 deelnemers beschikbaar, omdat 2 deelnemers uitvielen door goed verklaarbare oorzaken die niets met de studiemedicatie te maken hadden. Psychomotorische prestaties werden gescoord m.b.v. een test met gekleurde knoppen, waarbij de deelnemer in respons op een stimulus op de juiste kleur knop diende te drukken. Dit gebeurde op dag 4 in de ochtend en de middag. Op dag 4 werden ook nog een aantal andere tests uitgevoerd, zoals staat van angst met de Spielberger scoringsschaal. En de "arousal" van het centraal zenuwstelsel met "critical flicker fusion". Resultaten Na inname van drie dagen clorazepinezuur waren twee tests afgenomen in de ochtend significant beïnvloed t.o.v. placebo ($p < 0,05$). Ten eerste de eenvoudige 'concept identificaton task' was significant beïnvloed ($p < 0,05$). Ook de kwaliteit van slaap was significant beïnvloed ($p < 0,05$). Op de psychomotorische prestatietests was geen significante invloed van clorazepinezuur zichtbaar t.o.v. placebo. Opmerkingen KNMP In deze studie uit 1979 is geen onderzoek gedaan naar de directe invloed van clorazepinezuur op de rijvaardigheid.
Newton RE, Marunycz JD, Alderdice MT, Napoliello MJ. Review of the side-effect profile of buspirone. Am J Med. 1986 Mar 31;80(3B):17-21. Review.	<u>Deelnemers</u> 684 patiënten die buspiron kregen en 168 patiënten die clorazepinezuur kregen. <u>Medicatie</u> 20 mg buspiron, 20 mg diazepam en 24 mg clorazepinezuur. <u>Moment van meting</u> ?	Studieopzet In deze review zijn verschillende dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met buspiron opgenomen. In één van deze geïnccludeerde studies is clorazepinezuur opgenomen als referentiegeneesmiddel naast buspiron, ook diazepam werd onderzocht in deze studie (Newton 1982). Resultaten Slaperigheid ($p < 0,001$), depressie ($p < 0,01$), droomverstoring ($p < 0,02$) en incoördinatie ($p < 0,02$) waren significant minder aanwezig bij de buspirongroep dan bij patiënten die

		clorazepinezuur kregen. Andere bijwerkingen die mogelijk invloed hebben op de aandacht of de rijvaardigheid kwamen niet significant vaker voor bij de groep die clorazepinezuur kreeg. Opmerkingen KNMP De studie van Newton (1982) is niet beschikbaar in full-tekst, deze review biedt de beste inzage in de resultaten van die studie. In deze review zijn naast de studie van Newton uit 1982 geen andere studies met clorazepinezuur geïnccludeerd, alleen met andere benzodiazepines. In deze review is alleen gekeken naar bijwerkingen van clorazepinezuur. Er zijn geen rijvaardigheidsonderzoeken uitgevoerd.
--	--	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID heeft de orale toediening ingedeeld in categorie II. 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) - Advise the patient not to drive for the first few days of treatment or 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) - Advise 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. Advise your patient not to drive then. DRUID heeft de parenterale toediening 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. - Advise 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) - Advise 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. Advise your patient not to drive then. Opmerking KNMP - Anno 2024 zijn er geen parenterale toedieningen op de markt in Nederland. - De adviestekst van DRUID voor de parenterale toediening en de orale toediening zijn gelijk. DRUID heeft niet aangegeven waarom er afgeweken wordt in categorisering voor de verschillende toedieningsvormen - Omdat clorazepinezuur na orale toediening al in de maagwand wordt gedecarboxyleerd tot de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam. Is vrijwel geen onveranderd clorazepinezuur in het bloed aantoonbaar. Wanneer clorazepinezuur i.v. wordt gegeven is er meteen voor 100 % onveranderd clorazepinezuur in het bloed (de biologische beschikbaarheid is dan 100 %). Dit verklaart mogelijk dat DRUID voor de orale toedieningsvorm clorazepinezuur indeelt in categorie II en de parenterale toediening in categorie III.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Tranxène capsules 4-05-2023	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, ongunstig beïnvloeden. De kans op verminderde waakzaamheid wordt verhoogd, indien de duur van de slaap onvoldoende is. Relevante bijwerkingen Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$) Zeer vaak: Sufheid overdag*, verminderd bewustzijn*. Vaak: Duizeligheid*, vermoeidheid* Niet bekend: stoornis van aandacht, dubbelzien *Deze bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk na herhaalde toediening.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	13-06-2024