

Verkeersdeelname: Prazepam

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 prazepam ingedeeld in categorie III op basis van onder andere de farmacologie, de indeling van DRUID en de bijwerkingen. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van meer dan 0,8 promille.

Voor deze herziening was prazepam ingedeeld in categorie II voor de directe invloed op de rijvaardigheid. In de beschikbare literatuur is geen enkele onderbouwing gevonden dat prazepam een geringere directe invloed op de rijvaardigheid heeft dan de andere benzodiazepineagonisten. Ook DRUID deelt prazepam in categorie III in.

Het advies van DRUID om de eerste paar dagen van de behandeling geen deel te nemen aan het verkeer en daarna wel, kan niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur. Gezien de zeer lange halfwaardetijd van de metaboliet desmethyldiazepam (42-120 uur) is het waarschijnlijk dat cumulatie optreedt bij dagelijks gebruik. Net als bij de vergelijkbare benzodiazepineagonisten, zoals diazepam en clorazepinezuur. Daarom luidt het advies tot en met 72 uur na laatste toediening niet rijden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Kinetiek

Prazepam wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd tot n-desmethyldiazepam (=nordiazepam). De eliminatiehalfwaardetijd van n-desmethyldiazepam is 42-120 uur. Vergelijkbare benzodiazepineagonisten met een zeer lange halfwaardetijd zijn clorazepinezuur, diazepam en flurazepam. Deze worden allen in categorie III ingedeeld.

1. Informatorium Medicamentorum (IM) prazepam geraadpleegd op 24-06-2024

Samenvatting van de beschikbare literatuur

Naar de directe effecten van prazepam zijn twee studies beschikbaar. In beide studies is geen onderzoek uitgevoerd met een rijtest op de weg of een rijsimulatietest. In de studie van Greenblatt (1988) werd gezien dat de sedatieve effecten van prazepam iets later intreden dan die van alprazolam en lorazepam. De resultaten van de vervangingstest voor cijfersymbolen ("digit symbol substitution test" (DSST)) werden niet significant negatief beïnvloed na inname van prazepam.

Uit de studie van Girre (1991) bleken de deelnemers 8 uur na inname van prazepam nog significant meer slaperigheid te ervaren. Verder bleek alcohol de directe effecten van prazepam op slaperigheid significant te versterken.

Naar de effecten van meerdaags gebruik van prazepam zijn geen studies beschikbaar. DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert een wachttijd van 3-7 dagen na toediening voordat men aan het verkeer deelneemt. Gezien de zeer lange halfwaardetijd van prazepam en het risico op accumulatie van de gevormde metaboliet n-desmethyldiazepam zijn er geen redenen om aan te nemen dat prazepam na een aantal dagen gebruik rijveilig is. Het advies bij dagelijks gebruik luidt daarom om geen deel te nemen aan het verkeer.

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Greenblatt DJ, Harmatz JS, Dorsey C, Shader RI. Comparative single-dose kinetics and dynamics of lorazepam, alprazolam, prazepam, and placebo. Clin Pharmacol Ther. 1988 Sep;44(3):326-34. Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT.	<u>Deelnemers</u> N = 39 gezonde vrijwilligers (19-44 jaar oud). <u>Medicatie</u> 20 mg prazepam, 1 mg alprazolam, 2 mg lorazepam of placebo. <u>Moment van meting</u> Diverse tests gedurende 24 uur na inname.	<u>Studieopzet</u> In deze dubbelblinde opgezette klinische studie werden de 39 deelnemers gerandomiseerd toegewezen aan één van de vier behandelingen. Te weten 20 mg prazepam, 1 mg alprazolam, 2 mg lorazepam of placebo. 10 deelnemers kregen een eenmalig prazepam toegediend. In de 24 uur na de eenmalige inname van de medicatie werden de plasmaconcentratie van de studiemedicatie, subjectieve zelfscoringstests en de "digit symbol substitution test (DSST) diverse keren afgenomen/ gescord. Ook werd daarbij een baselinemeting afgenomen bij de deelnemers. <u>Resultaten</u> De sedatieve effecten van prazepam traden het meest langzaam in: na 2 en 3 uur na inname waren de sedatieve effecten significant verschillend t.o.v. de baselinemeting. Negatieve beïnvloeding van de resultaten van de DSST werd bij alprazolam en lorazepam gezien. De resultaten in de prazepam groep verschilden slechts minimaal van de placebogroep. Ook bij de 'word recall test' verschilden de resultaten in de prazepam groep niet significant van de placebogroep. Voor lorazepam en alprazolam werden wel significant verschillende resultaten gezien t.o.v. de placebogroep. <u>Conclusie van de auteur(s)</u> Alle drie de geteste benzodiazepineagonisten hebben na eenmalige toediening farmacologische effecten die significant verschillen van placebo. Tussen de drie onderzochte middelen zitten verschillen in de

		tijd tot het ontstaan van de effecten en de intensiteit van de effecten, deze kunnen deels verklaard worden door de verschillen in farmacokinetische eigenschappen. <u>Opmerkingen KNMP</u> In Nederland is de geregistreerde dosering prazepam 10-60 mg per dag. Waarbij veelal 30 mg per dag wordt gebruikt. Mogelijk zijn bij deze dosering meer negatieve effecten van prazepam te verwachten dan bij een dosering van 20 mg zoals gebruikt in deze studie.
Girre C, Hirschhorn M, Bertaux L, Palombo S, Fournier PE. Comparison of performance of healthy volunteers given prazepam alone or combined with ethanol. Relation to drug plasma concentrations. Int Clin Psychopharmacol. 1991 Winter;6(4):227-38.	<u>Deelnemers</u> N = 12 gezonde mannelijke vrijwilligers (19-44 jaar oud). <u>Medicatie</u> 20 mg prazepam (20 druppels van 0,5mg prazepam), alleen of i.c.m. alcohol. <u>Moment van meting</u> Voor aanvang van de behandeling en 1,5 u en 4 u na de behandeling.	<u>Studieopzet</u> De 12 gezonde mannelijke vrijwilligers kregen in deze vergelijkende klinische studie drie behandelregimes. Deze bestonden uit 20 mg prazepam + ethanol, placebo + ethanol en enkel 20 mg prazepam. Voor de behandeling en 1,5 en 4 uur na toediening kregen de deelnemers meerdere performance tests en ook scoorden ze zichzelf op verschillende scoringsschalen. Ook werd de biologische beschikbaarheid van prazepam en ethanol gemeten. <u>Resultaten</u> 1,5 uur na inname waren er significante verschillen tussen de onderzoeksgroepen onderling in auditieve reactietijd ("digit symbol substitution test"), de vervangingstest voor cijfersymbolen ("digit symbol substitution test") en de 2-symbool annuleringstest ("two symbol cancellation test"). Voor de resultaten van de overige zes tests waren geen significante verschillen meetbaar tussen de onderzoeksgroepen onderling. Op de zelfscoringstest voor slaperigheid ("drowsy") scoorden de deelnemers zichzelf 1,5u na inname van de combinatie prazepam+ethanol meer slaperig dan na inname van de andere behandelingen. De resultaten van de zeven andere zelfscoringsschalen waren niet significant verschillend. Bij de zelfscoring na 4 uur na inname werden dezelfde resultaten gescoord.

		Echter na 8 uur na inname scoorden de deelnemers zichzelf meer slaperig na inname van enkel prazepam en na inname van prazepam+ethanol t.o.v. na inname van placebo + ethanol. <u>Conclusie van de auteur(s)</u> Een enkele dosis prazepam i.c.m. alcohol heeft een groter sedatief effect dan inname van prazepam zonder alcohol. <u>Opmerkingen KNMP</u> In deze studie zijn de directe effecten van prazepam (met of zonder alcohol) niet onderzocht t.o.v. placebo. Ook is geen rijvaardigheidsonderzoek uitgevoerd. Met de resultaten van deze studie kan dan ook geen uitspraak worden gedaan over de directe effecten van prazepam op de rijvaardigheid.
--	--	---

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Prazepam is door DRUID ingedeeld in categorie III Advies DRUID: • Inform the patient about the effects of the medicine on reaction time and that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and reduced alertness) • Advice 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) • 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
SPC Reapam tabletten 6-04-2023	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Het reactievermogen (rijvaardigheid, bedienen van machines) en het vermogen tot beoordelen (goed waarnemen, nemen van juiste beslissingen) kan nadelig worden beïnvloed. Relevante bijwerkingen Zeer vaak: sedatie. Vaak: duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, wazig zien

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