

Verkeersdeelname: Flunitrazepam



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).

SDLP = Standard Deviation of Lateral Position.

Datum literatuursearch: 22-01-2024

CONCLUSIE

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

In het advies wordt een onderscheid gemaakt in dosering, waarbij na inname van een dosering t/m 1 mg flunitrazepam wordt geadviseerd gedurende 12 uur geen deel te nemen aan het verkeer (Bocca 1999) (Vermeeren 2004). Na inname van meer dan 1 mg flunitrazepam wordt geadviseerd gedurende 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer.

Ondanks de lange halfwaardetijd heeft flunitrazepam een korte werkingsduur. Na herhaald gebruik van flunitrazepam treedt nauwelijks tot geen cumulatie op, dit komt door het grote verdelingsvolume (IM).

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.

Flunitrazepam heeft een zeer lange halfwaardetijd (ongeveer 35 uur, inclusief de actieve metabolieten). De tijdsduur waarbinnen geen effect van flunitrazepam meer wordt verwacht, is niet duidelijk vastgesteld. De C_{max} wordt na 0,4 tot 2 uur bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd van flunitrazepam en N-desmethyflunitrazepam (de actieve metaboliet) bedraagt resp. 16-35 uur en 23-33 uur.

Flunitrazepam heeft, ondanks zijn lange eliminatiehalfwaardetijd, toch een korte werkingsduur. Omdat het verdelingsvolume van flunitrazepam zo groot is, wordt de werkingsduur niet meer door eliminatie bepaald, maar door de distributie over de weefsels.

Bij middelen met een lange halfwaardetijd hangt het van de verdeling in het lichaam af of cumulatie optreedt of niet. Bij nitrazepam treedt bijvoorbeeld wel enige cumulatie op, terwijl dit bij flunitrazepam te verwaarlozen is (1).

(1) Informatorium Medicamentorum (IM) flunitrazepam geraadpleegd op 29-01-2024.

Acuut effect/duur van het effect/ dosisrelatie

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

Uit de review van Dassanayake (2011) bleek een eenmalige toediening van 2 mg flunitrazepam geen invloed te hebben op de SDLP, gemeten 10 uur na inname bij een groep jongere patiënten met slaapproblemen (2).

In veel studies is flunitrazepam opgenomen als referentiemiddel, omdat het vanwege de lange halfwaardetijd de rijvaardigheid logischerwijs zou beïnvloeden. Echter blijkt uit de studie van Bocca (2011) dat 1 mg flunitrazepam na eenmalige toediening de SDLP niet-significant beïnvloedt, gemeten in een rijssimulator 10 uur na inname. De onderzochte middelen zopiclon en zolpidem beïnvloeden de SDLP wel significant (4). In een eerder uitgevoerde studie van Bocca (1999) bleek 1 mg flunitrazepam 12 uur na inname geen significante beïnvloeding van de voertuigbeheersing te geven. Na 10 uur na inname bleek de beheersing van het voertuig wel significant beïnvloed te zijn (5).

In de review van Vermeeren (2004) zijn de effecten van beide doseringen (1 mg en 2 mg) overzichtelijk uiteengezet. Uit de resultaten van deze review blijkt 1 mg flunitrazepam minder significante invloed te hebben op de rijvaardigheid dan 2 mg flunitrazepam. In rijssimulatietests 15 uur na inname was dit duidelijker zichtbaar dan in rijssimulaties 8-12 uur na inname. In deze review is ook een studie opgenomen naar de effecten van twee giften van 2 mg flunitrazepam voor de nacht. De effecten op de rijvaardigheid bleken vergelijkbaar te zijn met een BAC van 0,5 g/l die tot 16 uur na inname waarneembaar zijn. (3). De werkgroep Verkeersdeelname heeft besloten dat bij een dosering van meer dan 1 mg, in ieder geval 24 uur geen deelgenomen mag worden aan het verkeer. Daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen.

Meerdaagse toediening van flunitrazepam is onderzocht in de studie van Schmidt (1986). Hierin kregen de deelnemers gedurende zeven dagen 2 mg flunitrazepam of 20 mg temazepam voor de nacht. In de rijssimulatie afgenomen 10 uur na de zevende nacht bleek flunitrazepam de rijvaardigheid negatiever te beïnvloeden dan temazepam. Dit effect was niet significant. Deze resultaten zijn een vergelijking van de groep flunitrazepam t.o.v. de groep temazepam en dus niet t.o.v. placebo. In dezelfde studie lieten de resultaten een significante verbetering zien van de rijvaardigheid na een eenmalige gift van 20 mg temazepam t.o.v. 2 mg flunitrazepam. (6).

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

- (2) 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.
- (3) Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. Epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs* 2004;18(5):297-326.
- (4) Bocca ML, Marie S, Lelong-Boulouard V, Bertran F, Couque C, Desfemmes T, Berthelon C, Amato JN, Moessinger M, Paillet-Loilier M, Coquerel A, Denise P. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Apr;214(3):699-706.
- (5) Bocca ML, Le Doze F, Etard O, Pottier M, L'Hoste J, Denise P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Apr;143(4):373-9.
- (6) Schmidt U, Brendemühl D, Rüther E. Aspects of driving after hypnotic therapy with particular reference to temazepam. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986;332:112-8.

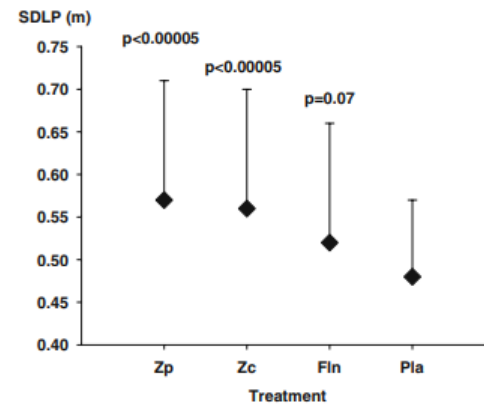
DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert om niet deel te nemen aan het verkeer tot het volgende consult met de arts. Bij eenmalig gebruik wordt een wachttijd geadviseerd van 3-7 dagen na toediening voordat men aan het verkeer deelneemt.

DRUID classificatiesysteem:

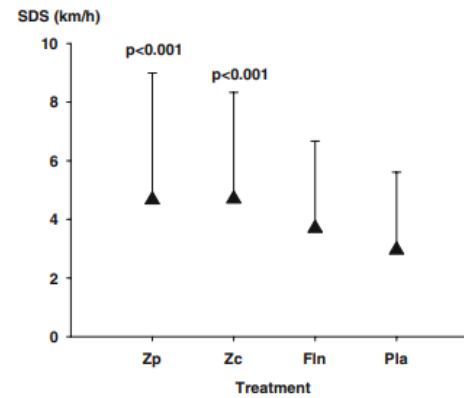
- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen																																																																					
Bocca ML, Marie S, Lelong-Boulouard V, Bertran F, Couque C, Desfemmes T, Berthelon C, Amato JN, Moessinger M, Paillet-Loilier M, Coquerel A, Denise P. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. Psychopharmacology (Berl). 2011 Apr;214(3):699-706. Dubbelblinde cross-over studie.	<u>Deelnemers</u> 16 gezonde vrijwilligers (gem leeftijd = 60.3 jaar) <u>Medicatie</u> 1 mg flunitrazepam, 7,5 mg zopiclon, 10 mg zolpidem of placebo. <u>Moment van meting</u> 10 uur na inname van de medicatie.	Studieopzet Het onderzoek omvatte vier sessies, waarin alle 16 deelnemers of 1 mg flunitrazepam (Fln), 7,5 mg zopiclon (Zc), 10 mg zolpidem (Zp) of placebo eenmalige gift kregen. Tussen de sessies zaten intervallen van minstens 2 weken. De medicatie werd om 23:00u toegediend onder supervisie. Om 9:00u werd de gevalideerde rijsimulatietest afgenomen (10 uur na inname van de medicatie). Gedurende 60 minuten reden de deelnemers op een monotone snelweg zonder ander verkeer. De opdracht luidde zo recht mogelijk te rijden op de rechterbaan met een constante snelheid van 110 km/uur. Vervolgens werd een simulatietest in stedelijk gebied afgenomen. Hierbij werd de SDLP gemeten. Ook andere parameters, namelijk de standaard afwijking in snelheid (SDS), de gemiddelde snelheid (mS), mean lateral position (mLP) en het aantal road exits (RE), werden geanalyseerd. Ook werden bloedconcentraties van de studiemedicatie gemeten op tijdstippen 8:30u en 13:30u op de dag na inname van de medicatie. Resultaten Flunitrazepam beïnvloedt de SDLP, het betreft een niet-significante stijging t.o.v. placebo (p=0.07). De andere parameters werden niet beïnvloed na gebruik van flunitrazepam, zie onderstaande tabel. Table 1 Means (SD) of the driving parameters <table><tr><th rowspan="2">Driving parameters</th><th colspan="4"></th><th colspan="2">Treatment effect</th><th colspan="3">Post-hoc (Dunnett)</th></tr><tr><th>Zolpidem</th><th>Zopiclone</th><th>Flunitrazepam</th><th>Placebo</th><th>F</th><th>p</th><th>Zp vs Pla</th><th>Zc vs Pla</th><th>Fln vs Pla</th></tr><tr><td>SDLP (m)</td><td>0.57 (0.14)</td><td>0.56 (0.14)</td><td>0.52 (0.14)</td><td>0.48 (0.09)</td><td>12.00</td><td>0.00001</td><td>0.00002</td><td>0.00004</td><td>0.07</td></tr><tr><td>SDS (km/h)</td><td>4.67 (4.32)</td><td>4.70 (3.67)</td><td>3.70 (2.97)</td><td>2.96 (2.65)</td><td>4.60</td><td>0.007</td><td>0.009</td><td>0.008</td><td>0.4</td></tr><tr><td>Road exits (n)</td><td>27.5 (49.3)</td><td>25.00 (43.3)</td><td>19.50 (42.3)</td><td>4.50 (4.3)</td><td>7.30</td><td>0.05</td><td>0.02</td><td>0.02</td><td>0.2</td></tr><tr><td>Mean LP (m)</td><td>7.26 (0.18)</td><td>7.25 (0.16)</td><td>7.25 (0.18)</td><td>7.28 (0.15)</td><td>0.22</td><td>0.87</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr><tr><td>Mean speed (km/h)</td><td>109.8 (2.3)</td><td>111.0 (3.1)</td><td>110.6 (1.7)</td><td>110.2 (1.6)</td><td>1.12</td><td>0.35</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr></table> In onderstaande plot wordt de invloed van de medicatie op de SDLP weergegeven. De statistische verschillen t.o.v. placebo worden weergegeven:	Driving parameters					Treatment effect		Post-hoc (Dunnett)			Zolpidem	Zopiclone	Flunitrazepam	Placebo	F	p	Zp vs Pla	Zc vs Pla	Fln vs Pla	SDLP (m)	0.57 (0.14)	0.56 (0.14)	0.52 (0.14)	0.48 (0.09)	12.00	0.00001	0.00002	0.00004	0.07	SDS (km/h)	4.67 (4.32)	4.70 (3.67)	3.70 (2.97)	2.96 (2.65)	4.60	0.007	0.009	0.008	0.4	Road exits (n)	27.5 (49.3)	25.00 (43.3)	19.50 (42.3)	4.50 (4.3)	7.30	0.05	0.02	0.02	0.2	Mean LP (m)	7.26 (0.18)	7.25 (0.16)	7.25 (0.18)	7.28 (0.15)	0.22	0.87	–	–	–	Mean speed (km/h)	109.8 (2.3)	111.0 (3.1)	110.6 (1.7)	110.2 (1.6)	1.12	0.35	–	–	–
Driving parameters					Treatment effect		Post-hoc (Dunnett)																																																																
	Zolpidem	Zopiclone	Flunitrazepam	Placebo	F	p	Zp vs Pla	Zc vs Pla	Fln vs Pla																																																														
SDLP (m)	0.57 (0.14)	0.56 (0.14)	0.52 (0.14)	0.48 (0.09)	12.00	0.00001	0.00002	0.00004	0.07																																																														
SDS (km/h)	4.67 (4.32)	4.70 (3.67)	3.70 (2.97)	2.96 (2.65)	4.60	0.007	0.009	0.008	0.4																																																														
Road exits (n)	27.5 (49.3)	25.00 (43.3)	19.50 (42.3)	4.50 (4.3)	7.30	0.05	0.02	0.02	0.2																																																														
Mean LP (m)	7.26 (0.18)	7.25 (0.16)	7.25 (0.18)	7.28 (0.15)	0.22	0.87	–	–	–																																																														
Mean speed (km/h)	109.8 (2.3)	111.0 (3.1)	110.6 (1.7)	110.2 (1.6)	1.12	0.35	–	–	–																																																														



In de tweede plot hieronder wordt de invloed van de medicatie op de SDS weergegeven. Significante verschillen t.o.v. placebo worden weergegeven:



Er bleek een lineaire correlatie zichtbaar tussen verandering in score op alle parameters t.o.v. placebo en de bloedconcentratie van de medicatie. De correlatie tussen bloedconcentratie van flunitrazepam en veranderingen in SDS t.o.v. placebo was significant. Zie onderstaande tabel :

		<table><tr><th rowspan="2">Driving parameter</th><th colspan="6">Blood concentration</th></tr><tr><th>Zolpidem T1</th><th>Zolpidem T2</th><th>Zopiclone T1</th><th>Zopiclone T2</th><th>Flunitrazepam T1</th><th>Flunitrazepam T2</th></tr><tr><td>SDLP changes from placebo (<i>m</i>)</td><td><i>R</i>=0.01 <i>P</i>=0.95</td><td><i>R</i>=0.15 <i>P</i>=0.66</td><td><i>R</i>=0.23 <i>P</i>=0.38</td><td><i>R</i>=0.10 <i>P</i>=0.69</td><td><i>R</i>=0.29 <i>P</i>=0.27</td><td><i>R</i>=0.04 <i>P</i>=0.86</td></tr><tr><td>SDS changes from placebo (km/h)</td><td><i>R</i>=0.06 <i>P</i>=0.85</td><td><i>R</i>=0.04 <i>P</i>=0.91</td><td><i>R</i>=0.29 <i>P</i>=0.29</td><td><i>R</i>=0.07 <i>P</i>=0.79</td><td><i>R</i>=0.51 <i>P</i>=0.049</td><td><i>R</i>=0.27 <i>P</i>=0.32</td></tr><tr><td>Road exits changes from placebo (<i>n</i>)</td><td><i>R</i>=0.09 <i>P</i>=0.78</td><td><i>R</i>=0.23 <i>P</i>=0.48</td><td><i>R</i>=0.30 <i>P</i>=0.25</td><td><i>R</i>=0.40 <i>P</i>=0.11</td><td><i>R</i>=0.25 <i>P</i>=0.34</td><td><i>R</i>=0.19 <i>P</i>=0.46</td></tr></table> Conclusie van de auteur(s) 1 mg flunitrazepam heeft minder invloed op de rijvaardigheid dan zopiclon en zolpidem. Mogelijk heeft flunitrazepam door de lange halfwaardetijd vertraagde invloed op de rijvaardigheid in de middag. Dat effect is niet gemeten in de huidige studie.	Driving parameter	Blood concentration						Zolpidem T1	Zolpidem T2	Zopiclone T1	Zopiclone T2	Flunitrazepam T1	Flunitrazepam T2	SDLP changes from placebo (<i>m</i>)	<i>R</i> =0.01 <i>P</i> =0.95	<i>R</i> =0.15 <i>P</i> =0.66	<i>R</i> =0.23 <i>P</i> =0.38	<i>R</i> =0.10 <i>P</i> =0.69	<i>R</i> =0.29 <i>P</i> =0.27	<i>R</i> =0.04 <i>P</i> =0.86	SDS changes from placebo (km/h)	<i>R</i> =0.06 <i>P</i> =0.85	<i>R</i> =0.04 <i>P</i> =0.91	<i>R</i> =0.29 <i>P</i> =0.29	<i>R</i> =0.07 <i>P</i> =0.79	<i>R</i> =0.51 <i>P</i> =0.049	<i>R</i> =0.27 <i>P</i> =0.32	Road exits changes from placebo (<i>n</i>)	<i>R</i> =0.09 <i>P</i> =0.78	<i>R</i> =0.23 <i>P</i> =0.48	<i>R</i> =0.30 <i>P</i> =0.25	<i>R</i> =0.40 <i>P</i> =0.11	<i>R</i> =0.25 <i>P</i> =0.34	<i>R</i> =0.19 <i>P</i> =0.46
Driving parameter	Blood concentration																																			
	Zolpidem T1	Zolpidem T2	Zopiclone T1	Zopiclone T2	Flunitrazepam T1	Flunitrazepam T2																														
SDLP changes from placebo (<i>m</i>)	<i>R</i> =0.01 <i>P</i> =0.95	<i>R</i> =0.15 <i>P</i> =0.66	<i>R</i> =0.23 <i>P</i> =0.38	<i>R</i> =0.10 <i>P</i> =0.69	<i>R</i> =0.29 <i>P</i> =0.27	<i>R</i> =0.04 <i>P</i> =0.86																														
SDS changes from placebo (km/h)	<i>R</i> =0.06 <i>P</i> =0.85	<i>R</i> =0.04 <i>P</i> =0.91	<i>R</i> =0.29 <i>P</i> =0.29	<i>R</i> =0.07 <i>P</i> =0.79	<i>R</i> =0.51 <i>P</i> =0.049	<i>R</i> =0.27 <i>P</i> =0.32																														
Road exits changes from placebo (<i>n</i>)	<i>R</i> =0.09 <i>P</i> =0.78	<i>R</i> =0.23 <i>P</i> =0.48	<i>R</i> =0.30 <i>P</i> =0.25	<i>R</i> =0.40 <i>P</i> =0.11	<i>R</i> =0.25 <i>P</i> =0.34	<i>R</i> =0.19 <i>P</i> =0.46																														
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 flunitrazepam, 2 mg flunitrazepam 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. Resultaten Bij een groep jongere patiënten met slaapproblemen heeft een eenmalige toediening van 2 mg flunitrazepam 10 uur na inname geen invloed op de SDLP. In een andere studie werden twee doses toegediend en dit gaf wel een significante verhoging van SDLP die 16-17 uur na toediening aanhoudt. Dit komt mogelijk door accumulatie. Dit blijkt ook uit een andere on-road rijtest waarin verminderde controle over het stuur werd gezien die aanhield tot 7 dagen na inname van de medicatie. Van de drie studies met rijsimulatietests, rapporteerde één studie ook lateral deviation en variatie in snelheid 10 uur na inname van 1 mg flunitrazepam. Deze studie is opgenomen in deze risicoanalyse (bocca 1990). De andere twee studies zijn niet uitgewerkt in dit rapport. De resultaten met flunitrazepam bevestigen een drie tot vier maal verhoogd risico op een ernstige verkeersongeval, geobserveerd in een grootschalige epidemiologische studie.																																		

		Opmerkingen KNMP In deze review wordt de invloed op de rijvaardigheid van vele medicijnen beschreven. Over flunitrazepam is maar een kort stukje tekst opgenomen. De zinssnede waarin wordt gezegd dat de invloed van flunitrazepam op de verminderde controle over het stuur meer dan 7 dagen na inname aanhoudt, vereist wat nuance. Deze informatie is gebaseerd op de studie van Schmidt (1986). Deze studie is verderop in deze risico-analyse apart opgenomen. Een aantal opmerkingen over deze studie: • In deze studie is de invloed van flunitrazepam op de rijvaardigheid onderzocht in vergelijking tot temazepam en dus niet t.o.v. placebo. • Ook is niet de invloed op de rijvaardigheid tot 7 dagen na inname gemeten. Er werd gemeten na gebruik van de medicatie op 7 aaneengesloten nachten. Dat is wezenlijk een andere opzet van de studie dan hier wordt vertaald in de review van Dassanavake. • De invloed van flunitrazepam op de controle over het stuur bleek na 7 dagen significant beïnvloed te zijn t.o.v. 7 dagen gebruik van temazepam. Omdat een placebogroep ontbreekt en het hier gaat om 16 deelnemers is de betekenis daarvan op de rijvaardigheid niet duidelijk. Het drie tot vier maal verhoogd risico op een ernstig verkeersongeval is gebaseerd op Gustavsen (2008), een epidemiologische studie in Noorwegen. Een aantal opmerkingen over deze studie: • Gebruik van andere (psycho-actieve) medicatie is niet geregistreerd. De onderzoekers merken op dat flunitrazepam wordt gezien als de benzodiazepineagonist van voorkeur voor drugsgebruikers. Mogelijk dat hiermee naast de effecten van flunitrazepam ook een invloed van andere psycho-actieve bestanddelen op het aantal verkeersongevallen meespeelt. • De dosering flunitrazepam die de veroorzakers van de verkeersongevallen gebruikten, is niet weergegeven. • Ook in Nederland geven druggebruikers de voorkeur aan flunitrazepam boven de andere benzodiazepineagonisten vanwege het snel intreden van de werking (IM 2024).
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 flunitrazepam of 2 mg flunitrazepam en vele andere hypnotica.	Studieopzet Dit artikel is een review van epidemiologisch bewijs naar de residuele effecten van o.a. flunitrazepam, 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

Moment van meting
8-12 uur, 15 uur of
18 uur na inname.

zijn slaperigheid overdag en daarmee verminderde psychomotorische en cognitief functioneren, ofwel het zogeheten 'hangover' -effect.

**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.*

Resultaten

Residuele effecten de dag na inname

Na 8 tot 12 uur na inname van 2 mg flunitrazepam zijn matige residuele effecten waargenomen, die gedurende de hele dag aanhouden. De residuele effecten van 1 mg flunitrazepam zijn in de ochtend na inname aanwezig, echter verdwijnen deze effecten gedurende de dag sneller dan na inname van 2 mg. In tegenstelling tot deze resultaten is uit een meta-analyse gebleken dat flunitrazepam 1 mg geen of weinig residuele effecten vertoont.

De residuele effecten van een lagere doseringen flunitrazepam zijn niet onderzocht met behulp van een standaard rijtest op de weg.

In onderstaande tabel VIII hebben de auteurs de residuele effecten van flunitrazepam 1 mg en 2 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)
Flunitrazepam	1	III. Severe	II.2 Moderate	I. Unlikely	I. Unlikely
Triazolam	0.5	III. Severe	II.2 Moderate	I. Unlikely	I. Unlikely
Zopiclone	7.5	III. Severe	II.2 Moderate	I. Unlikely	I. Unlikely
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

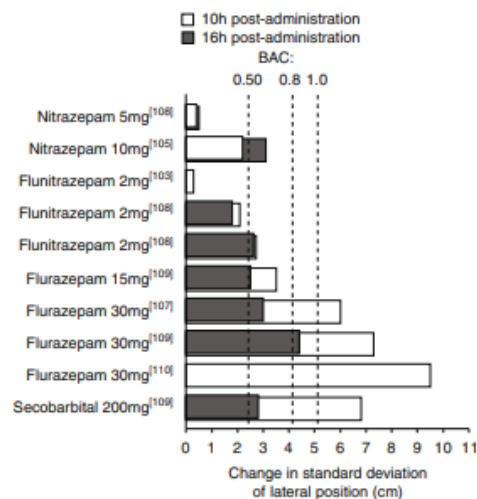
Effecten op de rijvaardigheid

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.

Drug	Dose (mg)	Time after ingestion (hours)					
		8-12		15		18	
		%	N	%	N	%	N
Flunitrazepam	1	7	61	0	7		
Flunitrazepam	2	30	67	50	6	100	1

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 standard deviation of lateral position gemeten. Resultaten worden in onderstaande figuur weergegeven. Ook worden in de onderstaande figuur met de verticale lijnen de gemiddelde verschillende weergegeven van verschillende BAC.



In twee van de drie opgenomen studies (uitgevoerd na 2 giften van 2 mg flunitrazepam voor de nacht) blijken de residuele effecten van flunitrazepam op de rijvaardigheid vergelijkbaar te zijn met een BAC van 0,5 g/l die tot 16 uur na inname waarneembaar zijn. In de derde studie (uitgevoerd na 1 gift van 2 mg flunitrazepam voor de nacht) werden geen significante residuele effecten gezien op de rijvaardigheid.

		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.
Verster J et al. Residual effects of sleep medication on driving ability. Sleep Medicine Reviews 2004;8:309-325. Review.	<u>Deelnemers</u> - <u>Medicatie</u> 1 mg flunitrazepam of 2 mg flunitrazepam en vele andere hypnotica. <u>Moment van meting</u> 10-11 uur na inname en 16-17 uur na inname.	Studieopzet Het betreft een review van epidemiologische studies naar de invloed van hypnotica op de rijvaardigheid. Opzet van <u>studie 1</u>: deelnemers zijn 16 vrouwen met slaapproblemen. Na 10-11 uur en na 16-17 uur na inname van 2 mg flunitrazepam op 2 nachten achtereen werden on-the-road rijtests afgenomen. Opzet van <u>studie 2</u>: deelnemers zijn 16 vrouwen met slaapproblemen. Na 10-11 uur en na 16-17 uur na inname van 2 mg flunitrazepam op 2 nachten achtereen werden on-the-road rijtests afgenomen. Opzet van <u>studie 3</u>: deelnemers zijn 17 vrouwen met slaapproblemen. Na 10-11 uur na eenmalige inname van 2 mg flunitrazepam wordt een on-the-road rijtest afgenomen. Resultaten Resultaten van <u>studie 1</u>: In rijtests die zijn uitgevoerd zowel 's ochtends (zwarte balken) als 's middags (open/ witte balken) na inname van 2 mg flunitrazepam bleek de rijvaardigheid significant verminderd. Deze beïnvloeding van de rijvaardigheid is gelijk aan BAC's tussen 0.05 en 0.08%. In een volgende studie (aangeduid als <u>studie 2</u>) werden deze resultaten gerepliceerd. Zie onderstaande figuur:

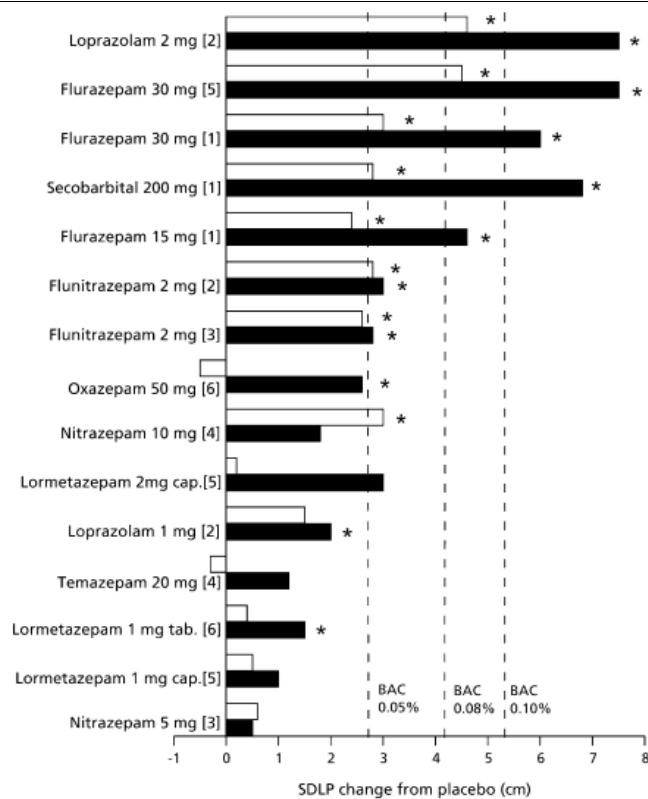
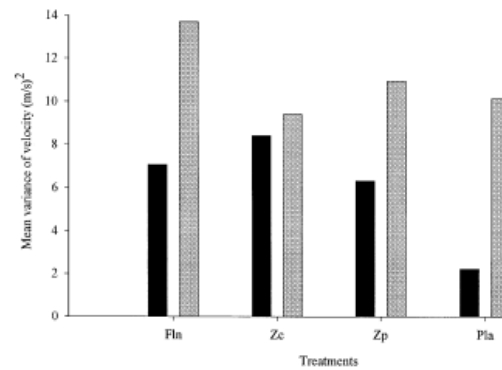


Figure 4 Effects of benzodiazepine hypnotics on actual driving determined after two successive treatment nights. SDLP changes from placebo (cm) are shown for the morning test sessions (10-11 h after bedtime administration; black bars) and the afternoon test sessions (16-17 h after bedtime administration;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

De resultaten van studie 3 geven geen significante afname van de rijvaardigheid 10-11 uur na inname van een eenmalige gift van 2 mg flunitrazepam. De toename in SDLP relatief tot placebo was 0.3 cm.

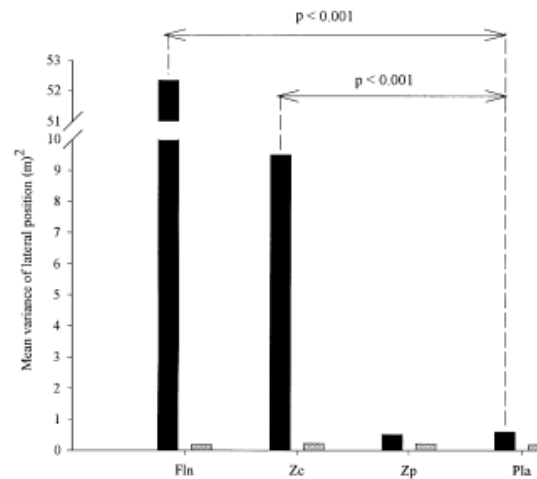
Een andere studie met een rijsimulator en een andere on-the-road studie meten significante vermindering van de rijvaardigheid op de ochtend na inname van 1 of 2 mg flunitrazepam de nacht ervoor. In deze studies zijn snelheid, lateral acceleration en snelheid van sturen gemeten.

		Opmerkingen KNMP De studies die zijn opgenomen in deze review zijn niet nogmaals uitgewerkt in dit rapport • O' Hanlon JF. Driving performance under the influence of drugs: rationale for, and application of, a new test. Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 121S-129S. [Study 1 and 2]. • 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. [Study 3] • Volkerts ER, de Vries G, Meijer T, O'Hanlon JF. Driving performance the day after use of lopraxolam, flunitrazepam and placebo. Traffic Research Centre, University of Groningen, The Netherlands. VK 83-04, 1984. [Study 2] • Vermeeren A, O'Hanlon JF, DeClerck AC, Kho L. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. Acta Ther 1995; 21: 47-64. [Study 7].
Bocca ML, Le Doze F, Etard O, Pottier M, L'Hoste J, Denise P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. Psychopharmacology (Berl). 1999 Apr;143(4):373-9. Dubbelblinde cross-over studie.	<u>Deelnemers</u> 16 gezonde vrijwilligers (gem leeftijd = 24,5 jaar) <u>Medicatie</u> 1 mg flunitrazepam, 10 mg zolpidem, 7,5 mg zopiclon of placebo. <u>Moment van meting</u> 10 uur na inname of 12 uur na inname van de medicatie werd een rijtest afgenomen.	Studieopzet Op de avond voor de tests kregen de deelnemers om 23:00u een eenmalige gift van 1 mg flunitrazepam (Fln), 10 mg zolpidem (Zp), 7,5 mg zopiclon (Zc) of placebo (Pla). Elke deelnemer onderging vier testsessies met een interval van minstens 2 weken tussen de tests. De helft van de deelnemers kreeg tests om 9:00u, de andere helft kreeg de tests om 11:00u. De rijtest werd afgenomen in een rijsimulator en bestond uit een autorit van 90 minuten over een 2-baans weg in een stedelijk gebied. Tijdens de rijsimulatie kwamen de deelnemers geen andere voertuigen of voetgangers tegen. De deelnemers kregen twee opdrachten: het voertuig maximaal stabiel op de weg houden ("controle over het voertuig") en zo snel mogelijk rijden met inachtneming van instructie ("variatie in rijnsnelheid"). Resultaten In onderstaande figuur is te zien dat de variatie in rijnsnelheid niet significant wordt beïnvloed door de medicatie in vergelijking tot placebo. Dit geldt zowel bij de groep die de rijsimulatie 10 uur na inname heeft gedaan, als de groep die de rijsimulatie 12 uur na inname heeft gedaan.



■ 9:00 a.m group, ▨ 11:00 a.m group

In de figuur hieronder is te zien dat de **controle over het voertuig** 10 uur na inname wel significant is beïnvloed na gebruik van flunitrazepam t.o.v. placebo ($p < 0.001$). In de groep deelnemers die 12 uur na inname van flunitrazepam de rijtest onderging, bleek geen significante beïnvloeding van de voertuigbeheersing t.o.v. placebo.



■ 9:00 a.m group, ▨ 11:00 a.m group

		Conclusie van de auteur(s) Eenmalige inname van 1 mg flunitrazepam heeft 10 uur na inname een negatieve invloed op de rijprestaties. 12 uur na inname heeft een eenmalige gift van 1 mg flunitrazepam geen invloed op de rijprestaties. Opmerkingen KNMP Deze studie was gericht op de invloed van zopiclon en zolpidem op de rijprestaties. Flunitrazepam werd in de studie enkel gebruikt als positieve controle, vanwege de bekende invloed op de rijvaardigheid. Op die manier kan de sensitiviteit van de tests gegarandeerd worden. Dit heeft verder geen invloed op de resultaten, omdat flunitrazepam op dezelfde wijze toegediend en getest is als de studiemedicatie.
Schmidt U, Brendemühl D, Rütger E. Aspects of driving after hypnotic therapy with particular reference to temazepam. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1986;332:112-8. Dubbelblinde studie. ALLEEN ABSTRACT BESCHIKBAAR	<u>Deelnemers</u> 32 personen met slaapproblemen. <u>Medicatie</u> 20 mg temazepam (n = 16) of 2 mg flunitrazepam (n = 16). <u>Moment van meting</u> De test werd 10 uur na inname van de medicatie afgenomen.	Studieopzet Tijdens de studie kregen 16 deelnemers 2 mg flunitrazepam voor de nacht, gedurende 7 dagen. En 16 deelnemers kregen 20 mg temazepam voor de nacht, gedurende 7 dagen. Tien uur na inname in de ochtend na de eerste en de zevende toediening werden een aantal psychomotorische tests afgenomen, een rijsimulatietest en een rijtest op de weg over een stuk van 25 km. De test op de weg bestond o.a. uit een recht stuk van 1 km dat op constante snelheid moest worden gereden. Resultaten Na een eenmalige inname van temazepam was de rijvaardigheid significant verbeterd t.o.v na gebruik van flunitrazepam ($p < 0.05$). Na de zevende dosis was deze trend nog steeds zichtbaar, maar niet-significant. Ook op andere rijvaardigheidsparameters, zoals de hoek van het sturen en afwijkingen in sturen op het rechte stuk, beïnvloedde gebruik van flunitrazepam de resultaten significant negatief in vergelijking tot de resultaten van de deelnemers die temazepam gebruikten ($p < 0.001$). Conclusie van de auteur(s) Temazepam zorgt voor een verbetering van de rijvaardigheid, terwijl flunitrazepam de rijvaardigheid negatief beïnvloed. De resultaten van deze studie gelden enkel onder genoemde omstandigheden en kunnen niet gegeneraliseerd worden.

		Opmerkingen KNMP Temazepam is ingedeeld in categorie III en er wordt geadviseerd om bij gebruik tot en met 20 mg, 10 uur geen deel te nemen aan het verkeer. Er is alleen een abstract beschikbaar waardoor de grote van het effect op de rijvaardigheid niet te achterhalen is. Deze studie is niet placebogecontroleerd. Er is enkel onderzoek gedaan naar de invloed van flunitrazepam op de rijvaardigheid t.o.v. temazepam.																				
Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. Curr Drug Saf. 2006 Jan;1(1):63-71. Meta-analyse.	<u>Medicatie</u> 2 mg flunitrazepam. <u>Moment van meting</u> De test werd 10-11 uur en/of 16-17 uur na inname van de medicatie afgenomen.	Studieopzet In deze meta-analyse zijn 10 placebogecontroleerde, gerandomiseerde dubbelblinde studies opgenomen met diverse hypnotica. In de studies is de invloed van medicatie middels rijtests op de weg onderzocht. Primaire uitkomstmaat was de SDLP. Resultaten <table><tr><th>Subjects</th><th>Age (SD)</th><th>Nights</th><th>Treatment</th><th>Outcome</th></tr><tr><td>16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment</td><td>28.7 (4.8)</td><td>2</td><td>loprazolam 1 and 2 mg flunitrazepam 2 mg placebo</td><td>SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam and loprazolam 2 mg administration. Loprazolam 1 mg significantly increased SDLP 10-11h after administration, but not in the afternoon.</td></tr><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>17 female subjects with a history of insomnia and hypnotic treatment</td><td>40.8 (7.2)</td><td>1</td><td>zolpidem 10 mg flunitrazepam 2 mg partial sleep deprivation placebo</td><td>10-11 hours after bedtime administration, SDLP did not differ significantly from placebo after zolpidem and flunitrazepam. Also, partial sleep deprivation did not affect driving performance.</td></tr></table> In onderstaande tabel zijn de studieresultaten van de drie geïnccludeerde studies met 2 mg flunitrazepam samengevat door de auteurs van de meta-analyse.	Subjects	Age (SD)	Nights	Treatment	Outcome	16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	28.7 (4.8)	2	loprazolam 1 and 2 mg flunitrazepam 2 mg placebo	SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam and loprazolam 2 mg administration. Loprazolam 1 mg significantly increased SDLP 10-11h after administration, but not in the afternoon.	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.	17 female subjects with a history of insomnia and hypnotic treatment	40.8 (7.2)	1	zolpidem 10 mg flunitrazepam 2 mg partial sleep deprivation placebo	10-11 hours after bedtime administration, SDLP did not differ significantly from placebo after zolpidem and flunitrazepam. Also, partial sleep deprivation did not affect driving performance.
Subjects	Age (SD)	Nights	Treatment	Outcome																		
16 women with a history of insomnia and hypnotic treatment	28.7 (4.8)	2	loprazolam 1 and 2 mg flunitrazepam 2 mg placebo	SDLP was significantly increased 10-11h and 16-17h after Flunitrazepam and loprazolam 2 mg administration. Loprazolam 1 mg significantly increased SDLP 10-11h after administration, but not in the afternoon.																		
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.																		
17 female subjects with a history of insomnia and hypnotic treatment	40.8 (7.2)	1	zolpidem 10 mg flunitrazepam 2 mg partial sleep deprivation placebo	10-11 hours after bedtime administration, SDLP did not differ significantly from placebo after zolpidem and flunitrazepam. Also, partial sleep deprivation did not affect driving performance.																		

Gemeten 10-11 na inname van flunitrazepam 2 mg:

Treatment	Placebo			Treatment			Outcome		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	p	ES	95% CI
Loprazolam 1 mg	16	18.92	4.62	16	20.96	5.12	0.25	0.41	-0.32;1.14
Loprazolam 2 mg	16	18.92	4.62	16	26.09	6.78	0.0E+01	1.21	0.41;2.00
Flunitrazepam 2 mg	16	18.92	4.62	16	21.04	4.94	0.22	0.43	-0.30;1.16
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
Flunitrazepam 2 mg	17	21.9	4	17	22.2	3.6	0.82	0.08	-0.62;0.78
Zolpidem 10 mg	17	21.9	4	17	22	4	0.94	0.02	-0.67;0.72

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

Gemeten 16-17 uur na inname van flunitrazepam 2 mg:

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

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

Conclusie van de auteur(s)

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

Opmerkingen KNMP

De effecten van meerdaagse toediening van flunitrazepam zijn niet onderzocht.

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Flunitrazepam is door DRUID 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 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 flunitrazepam tabletten TEVA, 31-08-2018.	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Sedering (zie rubriek 4.5), amnesia, verminderd concentratievermogen en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken nadelig beïnvloeden. Indien de duur van de slaap onvoldoende is, kan de kans op verminderde waakzaamheid worden vergroot. Relevante bijwerkingen Frequentie onbekend: slaperigheid overdag, verminderde waakzaamheid, spierzwakte, vermoeidheid.

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