

Verkeersdeelname: Clobazam

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 clobazam 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 clobazam ingedeeld categorie II voor de directe invloed op de rijvaardigheid. In de literatuur die DRUID gebruikt ter onderbouwing van deze indeling zijn enkel eenvoudige rijvaardigheidsonderzoeken gedaan, zoals achteruit inparkeren en slommen. Deze tests zijn afgenomen op dag 2,4 en 6 tijdens inname van clobazam en dit waren dus geen tests voor de acute effecten van clobazam. De invloed op de rijgeschiktheid, bij voorkeur op het slingergedrag, uitgedrukt in SDLP, tijdens een langer stuk autorijden op de (snel)weg is niet onderzocht in deze studies. Een dergelijk onderzoek tijdens een langere autorit kan aanwijzingen geven voor de mate van invloed op bijvoorbeeld verdeelde aandacht en concentratie. Vanwege het ontbreken van bovenstaande data en gezien clobazam farmacologisch niet afwijkt van de andere benzodiazepineagonisten, is het middel -net als de andere benzodiazepineagonisten - ingedeeld in categorie III.

Er zijn geen aanwijzingen in studies dat gewenning optreedt voor de sederende bijwerkingen van clobazam na een paar dagen gebruik.

Gezien de lange halfwaardetijd van clobazam (18-30 uur) is het 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.

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.

Clobazam heeft een lange halfwaardetijd van 18-30 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet N-desmethyloclobazam is ongeveer 50 uur, het is onduidelijk in hoeverre deze metaboliet bijdraagt aan de sederende bijwerkingen of de effecten van clobazam. Clobazam heeft een vergelijkbare eliminatiehalfwaardetijd als alprazolam, bromazepam, flunitrazepam, lorazepam en nitrazepam (1).

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

Duur van het effect

De aanbevelingen van DRUID zijn gebaseerd op drie studies die zijn uitgevoerd eind jaren '70 van de vorige eeuw (Biehl 1979, Hindmarch 1977, Hindmarch 1980). In alle studies bestaan de deelnemers uit jonge, gezonde vrijwilligers die op dag 2,4 of 6 na aangesloten gebruik van clobazam in verschillende doseringen o.a. een aantal bijzondere rijverrichtingen en eenvoudige rijvaardigheidsonderzoeken ondergingen. Uit een aantal van deze eenvoudige rijvaardigheidstests bleek clobazam geen invloed te hebben op de resultaten t.o.v. placebo. Sommige resultaten na een aantal dagen van aaneengesloten gebruik verbeterden zelfs na inname van clobazam t.o.v. placebo. Al zag Hindmarch in de studie uitgevoerd in 1977 wel grote individuele verschillen in de resultaten van de rijvaardigheidstests en waren bij twee van de 10 deelnemers de rijprestaties verminderd.

In één studie bleek de invloed van lorazepam op de rijvaardigheid vele malen groter dan die van clobazam. In de jaren daarna zijn nog meerdere rijvaardigheidsstudies uitgevoerd met lorazepam en daaruit blijkt dat lorazepam na inname een zeer grote invloed heeft op de rijvaardigheid, wanneer deze binnen een aantal uren na inname wordt gemeten. De vergelijking met lorazepam geeft waarschijnlijk een onderschatte weergave van de invloed van clobazam op de rijvaardigheid.

In geen van de studies is onderzoek gedaan naar de invloed van clobazam op slingergedrag (uitgedrukt in SDLP) tijdens het afleggen van een langere afstand op de (snel)weg. Die uitkomstmaat geeft de beste meting van de invloed van een geneesmiddel op de rijgeschiktheid. Ook zijn er geen aanwijzingen zijn dat clobazam zich anders gedraagt dan vergelijkbare benzodiazepineagonisten die ook in categorie III zijn ingedeeld.

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Biehl B. Studies of clobazam and car-driving. Br J Clin Pharmacol. 1979;7 Suppl 1(Suppl 1):85S-90S. Dubbelblinde cross-over studie.	<u>Deelnemers</u> N = 24 mannelijke studenten met een hoge neuroticisme score (18-24 jaar oud). <u>Medicatie</u> 20 mg clobazam, 10 mg diazepam of placebo in de ochtend gedurende 3 dagen. <u>Moment van meting</u> op de 2^e dag een on-the-road rijtest.	Studieopzet In deze dubbelblinde opgezette klinische studie kregen de 24 mannelijke studenten elke ochtend de studiemedicatie toegediend, gedurende 3 opeenvolgende dagen. Studiemedicatie bestond uit 20 mg clobazam, 10 mg diazepam of placebo. De on-the-road rijtests werden afgenomen op dag 2. De rijtests bestonden uit diverse rijvaardigheidstests, zoals rijden in een rechte lijn op de weg, rijden met twee handen aan het stuur, inschatten of een opening breed genoeg is om tussendoor te rijden, en nog een aantal rijvaardigheidstests. Op dag 3 werden diverse laboratoriumtests uitgevoerd, o.a. om de bereidheid om te remmen, concentratie, activiteit/ actief voelen, vermoeidheid en stemming te meten. Resultaten Significante effecten van de geneesmiddelen (clobazam en diazepam) werden gemeten op slechts 3 van de 37 onderzochte variabelen. Clobazam had een significant positieve invloed op de bereidheid van de deelnemers om te remmen ("ready to brake"), in vergelijking met diazepam ($p < 0,01$) en in vergelijking met placebo ($p < 0,05$). Tegelijkertijd voelden de deelnemers zich meer actief na gebruik van clobazam dan na gebruik van diazepam ($p < 0,01$). Conclusie van de auteur(s) Inname van clobazam had geen nadelig effect op deelnemers met een hoge neuroticisme score op zowel subjectieve als prestatietests. Opmerkingen KNMP Uit de rijvaardigheidsrijtest is enkel de bereidheid tot remmen opgenomen als resultaat dat significant wordt beïnvloed door de medicatie. Tijdens de rijtests is o.a. ook gescoord op rijden in een rechte lijn, beslissende inhaalacties, ruimte nodig bij een inhaalactie, anticipatie in het verkeer, etc. Op deze onderdelen is de rijvaardigheid op de weg onafhankelijk gescoord door twee observatoren. En op deze scoringsonderdelen lijkt geen significante invloed van de medicatie meetbaar te zijn. Dus ook niet van 10 mg diazepam, wat op zich al opmerkelijk is en niet in lijn met de effecten van diazepam die in andere studies worden gezien. De auteurs classificeren de rijtest op de weg als een "prestatietest". De laboratoriumtests op dag 3 zijn aangeduid als "subjectieve tests". Een verdere definitie of betekenis van deze beide termen wordt niet gegeven.
Hindmarch I, Hanks GW, Hewett AJ. Clobazam, a 1,5-benzodiazepine, and car-driving ability. Br J Clin Pharmacol. 1977 Oct;4(5):573-8.	<u>Deelnemers</u> N = 10 gezonde vrijwilligers (gemiddelde leeftijd=27 jaar). <u>Medicatie</u> 20 mg clobazam of placebo voor	Studieopzet De deelnemers van deze dubbelblinde cross-over studie naar de invloed van het nieuwe geneesmiddel clobazam 20 mg, bestonden uit 5 mannen en 5 vrouwen. De tests werden afgenomen na 6 dagen inname van de studiemedicatie. De rijvaardigheid werd getest met vier rijtests op de weg:

Dubbelblinde cross-over studie,	de nacht gedurende 6 dagen. <u>Moment van meting</u> Meerdere rij-opdrachten uitgevoerd na 6 dagen behandeling.	1. 4x een inschatting maken of de ruimte tussen twee gemarkeerde punten breed genoeg is om auto tussendoor te laten rijden; 2. Achteruit inparkeren tussen twee reeds geparkeerde auto's; 3. Auto in de garage parkeren zodat de autodeur nog volledig open kan zonder de muur te raken; 4. Slalommen. Ook werden de psychomotorische prestaties gemeten middels een keuzereactietijd test met een display met vijf gekleurde lichtknoppen. En de angstscore en de stemming werden gescoord. Resultaten Het aantal fouten dat werd gemaakt tijdens de rijtests was hoger na inname van clobazam dan na placebo. Ook was de tijd om de tests te volbrengen langer na inname van clobazam, dan na placebo. Het enige significante resultaat na inname van clobazam was de tijd die nodig was om de auto achteruit in te parkeren ($p < 0,05$). De psychomotorische prestaties werden niet significant beïnvloed door clobazam. Er waren niet voldoende fouten gemaakt om een betrouwbare statistische analyse van het aantal fouten te kunnen uitvoeren. Conclusie van de auteur(s) Gemiddeld genomen heeft clobazam geen negatieve invloed op de prestaties van de groep deelnemers in zowel subjectieve als objectieve tests. Echter wanneer wordt gekeken naar de individuele prestaties van de deelnemers waren het autorijden en de psychomotorische prestaties verminderd bij twee van de 10 deelnemers. Opmerkingen KNMP In deze studie uit 1977 is geen onderzoek gedaan naar de invloed van clobazam op de rijvaardigheid op de weg. Enkel in specifieke rij-opdrachten. Naar de huidige inzichten is dat onvoldoende informatie om een uitspraak te kunnen doen over de invloed van clobazam op de rijvaardigheid.
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.	<u>Deelnemers</u> 10 gezonde vrijwilligers (gemiddelde leeftijd=27 jaar). <u>Medicatie</u> 30 mg clobazam, 15 mg clorazepinezuur of placebo voor de nacht gedurende 3 opeenvolgende dagen. <u>Moment van meting</u>	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. 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 niks 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".

Dubbelblinde cross-over studie,	In de ochtend en/of avond van de vierde dag.	Resultaten Na inname van 3 dagen clobazam was de “clicker flicker fusion” test in de ochtend significant beïnvloed t.o.v. placebo ($p < 0,002$). Ook de Spielberger scoringsschaal (voor staat van angst) was significant beïnvloed t.o.v. placebo ($p < 0,001$) en de kwaliteit van slaap ($p < 0,05$). Op de psychomotorische prestatietests was geen significante invloed van clobazam zichtbaar t.o.v. placebo. Opmerkingen KNMP In deze studie uit 1979 is geen onderzoek gedaan naar de invloed van clobazam op de rijvaardigheid.
Hindmarch I, Gudgeon AC. The effects of clobazam and lorazepam on aspects of psychomotor performance and car handling ability. Br J Clin Pharmacol. 1980 Aug;10(2):145-50. Placebogecontroleerde cross-over studie,	<u>Deelnemers</u> 12 vrouwelijke gezonde vrijwilligers (gemiddelde leeftijd=34 jaar). <u>Medicatie</u> Clobazam 3dd10mg, lorazepam 3dd1mg of placebo 3dd gedurende 3 opeenvolgende dagen. <u>Moment van meting</u> In de ochtend van de vierde dag, een half uur na de eerste medicijn gift van die dag.	Studieopzet In deze placebogecontroleerde cross-over studie kregen de 12 gezonde vrouwelijke deelnemers drie dagen achter elkaar 3dd studiemedicatie toegediend, bestaande uit clobazam, lorazepam of placebo. Met een wash-out periode van een week. Op dag 4 werden een half uur na inname van de ochtendmedicatie verschillende tests afgenomen. Naast psychomotorische tests werd ook een rijvaardigheidstest afgenomen die bestond uit vijf opdrachten : achteruit inparkeren tussen twee auto's, een driepunts draai, een slalom, wijdte inschatten tussen twee obstakels en een remreactietest. Resultaten Inname van lorazepam had een significante invloed op de remreactietijd, ook de driepunts draai en de slalom waren significant beïnvloed na gebruik van lorazepam. Gebruik van clobazam gaf vergelijkbare resultaten als gebruik van placebo, soms zelfs betere resultaten op bovengenoemde rijvaardigheidstests. Op de subjectieve tests voor beoordeling van de rijvaardigheid scoorde lorazepam consequent slechter dan placebo en clobazam scoorde beter dan placebo. Alleen op de test voor alertheid bleek lorazepam significant meer sedatie te geven dan clobazam of dan placebo. Opmerkingen KNMP • Uit de resultaten van deze studie kunnen geen duidelijke conclusies worden getrokken over de invloed van clobazam op de rijvaardigheid. Wel dat lorazepam een grotere invloed op de rijvaardigheidsparameters heeft. In latere studies uitgevoerd met lorazepam is een grote negatieve invloed op de rijvaardigheid gebleken. • Ook in deze studie is geen onderzoek gedaan naar de rijvaardigheid op de weg door het afleggen van grotere afstanden en het meten van slingergedrag middels SDLP.

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Clobazam is door DRUID 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) • 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 clobazam aurobindo tabletten 08-05-2024	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Sedatie, amnesie, verminderde alertheid en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloeden. Onvoldoende slaapuren, kan de kans op verminderde alertheid vergroten. Dit geneesmiddel kan de cognitieve functie en het vermogen van de patiënt om veilig te kunnen rijden aantasten Relevante bijwerkingen Zeer vaak: somnolentie. Vaak: Sedatie, duizeligheid, stoornis van aandacht. Niet bekend: Cognitieve aandoening

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