

Indicatie

Angst.

Standpunt Ephor

Clorazepinezuur wordt door Ephor niet als middel geadviseerd voor de behandeling van pathologische angst of spanning vanwege de lange halfwaardetijd van de actieve metaboliet desmethyldiazepam en het verhoogde risico op accumulatie, daarnaast is er een verhoogde valneiging en risico op fracturen.(1) Het voorkeursmiddel binnen deze groep is lorazepam. Benzodiazepine-agonisten zijn bij de behandeling van angststoornissen geen middelen van eerste keuze, er is een voorkeur voor SSRI's.(2)

Clorazepinezuur is geregistreerd voor symptomatische behandeling van angst.(3)

Clorazepinezuur vergemakkelijkt de remmende neurotransmitter werking van gamma-aminoboterzuur net als andere benzodiazepines. Clorazepinezuur functioneert als een prodrug voor de actieve metaboliet desmethyldiazepam. Desmethyldiazepam is verantwoordelijk voor het therapeutische effect van clorazepinezuur.(2,3)

Ervaring:

Er zijn geen RCTs bij ouderen gevonden.

Effectiviteit:

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd voor ouderen tussen clorazepinezuur en andere benzodiazepines voor de indicatie angst. In de algemene populatie is vergelijkbare effectiviteit gevonden tussen clorazepinezuur (27 patiënten, 15 mg 's nachts) en diazepam (27 patiënten, 5 mg 3x daags).(4)

Bijwerkingen:

Voor de kwetsbare oudere patiënt zijn de bijwerkingen sufheid, verminderende alertheid en vermoeidheid van belang. Psychiatrische en paradoxale reacties treden vaker op bij ouderen en kunnen ernstig zijn. Een verminderde dosering dient aan ouderen te worden gegeven. Er is een hoger risico op vallen en fracturen.(2,3)

Interactiepotentieel:

Clorazepinezuur heeft een middel groot interactiepotentieel met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(2,3)

Farmacokinetiek:

Er is geen studie specifiek in ouderen gedaan. Van belang is dat na parenterale toediening de eliminatiehalfwaardetijd van clorazepinezuur 2-3 uur bedraagt. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt na orale of parenterale toediening 42-96 uur. Er is kans op accumulatie.

Dosering:

Bij ouderen: begindosering 5 mg oraal 's avonds; indien nodig geleidelijk verhogen in overeenstemming met de reactie van de patiënt.(2,3)

Gebruiksgemak:

Capsules en omhulde tabletten. Innemen met water of andere vloeistof in de avond voor het slapen gaan.

De 20 mg MB omhulde tablet heeft 3 breukgleuven en kan in vieren worden gebroken. Elk deel ($\frac{1}{4}$ tablet) heeft een sterkte van 5 mg.(2,3)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen clorazepinezuur en andere benzodiazepine-agonisten in de oudere patiënt.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2016)?

65-74 jaar: 583 mannen en 265 vrouwen

≥75 jaar: 265 mannen en 690 vrouwen

Clorazepinezuur is sinds 1971 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Er zijn geen RCTs bij ouderen gevonden.

In de algemene populatie is vergelijkbare effectiviteit gevonden tussen clorazepinezuur (27 patiënten, 15 mg 's nachts) en diazepam (27 patiënten, 5 mg 3x daags), beiden middelen werden effectief bevonden door middel van de Hamilton Anxiety scale en Rapid Symptom check list bepaald over een evaluatieperiode van 22 dagen.(4)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Er zijn geen relevante gegevens gevonden.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet beschreven.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Onbekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Van de meest voorkomende bijwerkingen (>10%) zijn sufheid overdag en verminderde alertheid voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk.

Van de vaak voorkomende (1-10%) bijwerkingen is vermoeidheid voor de kwetsbare oude patiënt van belang. Daarnaast kunnen de bijwerkingen spierzwakte, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie, dubbelzien, maagdarfstoornissen en paradoxale reacties

zoals acute opwinding optreden. De meeste bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op en verdwijnen na herhaalde toediening.(2,3)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Psychiatrische en paradoxale reacties treden vaker op bij ouderen en kunnen ernstig zijn.(2,3)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten:

Wanen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden.

Delier:

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden bij het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen.. Deze reacties treden vaker op bij ouderen.

Duizeligheid:

Ja, frequentie onbekend.

Valneiging en/of motorische functie:

Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

Sedatieve effecten:

In het begin van de behandeling treedt sufheid overdag op.

Orthostatische effecten:

Nee.

Invloed op voedselinname:

Onbekend.

Hemostase:

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Nee.

Cognitie:

Anterograde amnesie is als bijwerking van clorazepinezuur gemeld.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Voor de kwetsbare oudere patiënt zijn de bijwerkingen sufheid, verminderende alertheid en vermoeidheid van belang. Psychiatrische en paradoxale reacties treden vaker op bij ouderen en kunnen ernstig zijn. Een verminderde dosering dient aan

ouderen te worden gegeven. De bijwerkingen gaan gepaard met een hogere risico op vallen en fracturen.(2,3)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Stoffen die bepaalde leverenzymen remmen (met name cytochroom P 450, zoals cimetidine) kunnen de werking van clorazepinezuur versterken.(2,3)

In de KNMP kennisbank staat vermeld dat de combinatie met cobicistat of ritonavir wordt ontraden.

Het risico op collaps bij respiratoire- en/of hartstilstand wordt verhoogd door de combinatie clorazepinezuur en benzodiazepinen.

Gelijktijdig gebruik van clorazepinezuur en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden.

Bij gelijktijdig gebruik met neuromusculaire onderdrukkers (curare-achtige verbindingen en spierverslappers) treedt een synergistisch effect op.

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en natriumoxybaat dient te worden vermeden vanwege een verhoogd risico op respiratoire depressie.

De sedatieve werking van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen kan worden versterkt bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, morfinederivaten waaronder buprenorfine (analgetica en antitussivum), anti-epileptica, anestetica en sederende antihistaminica.

Clorazepinezuur heeft een middel groot interactiepotentieel met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Clorazepinezuur is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom en bij ernstige leverinsufficiëntie.

Een verminderde dosering dient aan patiënten met een lever- en/of nierinsufficiëntie te worden gegeven. Een lagere dosis wordt aangeraden voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie.(2,3)

Farmacokinetiek

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Er is geen studie bij ouderen gevonden. Een studie in 17 gezonde mannen (leeftijd 21-66 jaar) na een enkele dosis van 20 mg intraveneus clorazepinezuur beschrijft dat de halfwaardetijd van desmethyldiazepam, de metaboliet van clorazepinezuur, verlengd is bij mannen en de klaring is afgenomen met de leeftijd. Dit effect werd niet gevonden bij vrouwen.(5)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet gevonden.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Ja, na parenterale toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van clorazepinezuur 2-3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt na orale of parenterale toediening 42-96 uur.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee, onder invloed van het maagzuur wordt clorazepaat snel (niet-enzymatisch) en in de maagwand (enzymatisch) gedecarboxyleerd tot de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam. Na orale toediening verschijnt er vrijwel geen onveranderd clorazepaat in de bloedbaan. Ook in plasma wordt het clorazepaat enzymatisch gedecarboxyleerd tot N-desmethyldiazepam. Na toediening van 20 mg clorazepaat worden na ongeveer 45 minuten maximale N-desmethyldiazepam plasma spiegels bereikt van ca. 480 ng/ml. Na herhaalde toediening wordt na 1 à 2 weken steady state bereikt.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Dosis

Bij ouderen: begindosering 5 mg 's avonds; indien nodig geleidelijk verhogen in overeenstemming met de reactie van de patiënt.(2,3)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Een verminderde dosering dient aan ouderen te worden gegeven aangezien er een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen is.(2,3)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Patiënten met een gestoorde nierfunctie moeten op de halve dosering worden ingesteld.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Patiënten met een gestoorde leverfunctie moeten op de halve dosering worden ingesteld. Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie daar deze het ontstaan van encefalopathie kunnen veroorzaken.

Gebruiksgemak**Doseringsfrequentie en toediening**

Capsules en omhulde tabletten. Innemen met water of andere vloeistof in de avond voor het slapen gaan.

De 20 mg MB omhulde tablet heeft 3 breukgleuven en kan in vieren worden gebroken. Elk deel (¼ tablet) heeft een sterkte van 5 mg.(2,3)

Bij oudere patiënten is het van belang een lage aanvangsdosering te kiezen, bijvoorbeeld 1 capsule met 5 mg per etmaal. Indien verhogen van de dosering gewenst is, dient dit geleidelijk en in overeenstemming met de reactie van de patiënt plaats te vinden.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Vooraf bij ouderen kunnen tegenstrijdige reacties voorkomen. Dit zijn rusteloosheid, opwindend, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, waandenkbeelden, geestesziekten, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen. Stop met het gebruik van clorazepinezuur, als u last krijgt van deze klachten.(3)

Aan ouderen moet een lagere dosering worden gegeven omdat zij gevoeliger zijn voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid, spierzwakte. Dit kan tot vallen en vervolgens tot ernstige verwondingen leiden.(3)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet regelmatig opnieuw worden onderzocht om de noodzaak tot verder handelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. De totale behandelingsduur dient niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen.(3) Er is een stop algoritme beschikbaar waarin informatie voor ouderen is opgenomen.(6)

Referenties

1. Geneesmiddelenrapport van Ephor: benzodiazepine-agonisten, anxiolytica Versie 2.0: http://www.ephor.nl/media/1075/anxiolytica-compleet_aug-2011.pdf
2. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/clo_razepinezuur
3. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,06119
4. Burrows GD, Dumovic P, Smith JA, Norman T, Maguire K. A controlled comparative trial of clorazepate (Tranxene) and diazepam (Valium) for anxiety. Med J Aust. 1977 Oct 15;2(16):525-8
5. Ochs HR, Steinhaus E, Locniskar A, Knüchel M, Greenblatt DJ. Desmethyldiazepam kinetics after intravenous, intramuscular, and oral administration of clorazepate dipotassium. Klin Wochenschr. 1982 Apr 15;60(8):411-5.
6. <http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf>