

Indicatie

Kortdurende symptomatische behandeling van slaapstoornissen.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Flurazepam wordt door Ephor niet geadviseerd als middel voor de behandeling van slaapstoornissen. Flurazepam heeft een snelle inwerkingtreding, maar een zeer lange eliminatiehalfwaardetijd en is daardoor niet geschikt als slaapmiddel. De voorkeursmiddelen zijn **temazepam, zolpidem en zopiclon**.(3)

Dosering: de geadviseerde dosering bij ouderen is 15 mg een half uur voor het slapen gaan.(1,2)

Gebruiksgemak: éénmaal daagse dosering. De capsules mogen geopend worden.

Stoppen van de medicatie: vanwege het risico op fysieke en psychische afhankelijkheid dient de behandeling te worden beperkt tot 1-2 weken, ten hoogste 2 maanden.(1) Er is een stop algoritme beschikbaar.(4)

Ervaring: er zijn een zeer klein aantal ouderen (<100) in RCTs bestudeerd.(5-8)

Effectiviteit: een beperkt aantal gecontroleerde studies, uitgevoerd bij ouderen, toonden een verbetering van verschillende slaapparameters.(5-8)

Bijwerkingen: in een studie bij 2542 gehospitaliseerde ouderen had bij een dosis <15 mg/dag 2% van de personen ouder dan 70 jaar bijwerkingen vergeleken met 39% bij een dosis van 30 mg of meer ($p < 0.001$). (9)

In een case control studie werd aangetoond dat bij 65+ers, die gedurende 30 dagen flurazepam gebruiken, het risico op val-gerelateerde verwondingen (incl. fracturen) significant is verhoogd (HR 2.83; 95% CI: 1.45-4.34).(10)

Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt van belang. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.(1-3)

Interactiepotentieel: flurazepam heeft een klein interactiepotentieel met <5 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: de lange eliminatiehalfwaardetijd, die bij de actieve metabooliet kan oplopen tot 100 uur, geeft een verlengd effect gedurende de volgende dag en bij langdurig gebruik risico op accumulatie.

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

De geadviseerde dosering bij ouderen is 15 mg 's avonds voor het slapen gaan.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: de geadviseerde dosering is 15 mg 's avonds voor het slapen gaan.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: de geadviseerde dosering is 15 mg 's avonds voor het slapen gaan.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Eénmaal daagse dosering innemen een half uur vóór het slapen gaan. De capsules mogen geopend worden.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Chronisch gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van het product. Hierom dient de behandeling met een benzodiazepine als slaapmiddel te worden beperkt tot 1-2 weken, ten hoogste 2 maanden.(1) Er is een stop algoritme beschikbaar.(4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Er zijn een zeer klein aantal ouderen (<100) in RCTs bestudeerd.(5-9)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-74 jaar: 291 mannen en 543 vrouwen.

≥75 jaar: 148 mannen en 436 vrouwen.

Flurazepam is sinds 1968 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Placebo gecontroleerde studies

In een placebo gecontroleerde studie werd 15 mg flurazepam vergeleken met 0.25 mg triazolam en placebo gedurende 28 dagen bij 41 geriatrische ambulante patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar) met slaapproblemen. Flurazepam was significant beter dan placebo betreffende de tijd tot in slaap vallen en de kwaliteit van de slaapdiepte. Er was

geen vermindering van het effect gedurende de 4 weken. Triazolam was significant beter dan flurazepam in de slaapduur en andere slaapparameters.(5)

Overige gecontroleerde studies

In een dubbelblinde studie werd flurazepam (30 mg) vergeleken met temazepam (30 mg) bij 75 ouderen (gemiddelde leeftijd 81 jaar) voor de indicatie insomnie. De effectiviteit van flurazepam en temazepam voor de behandeling van insomnie was vergelijkbaar. Patiënten met temazepam hadden echter significant minder last van sufheid bij het opstaan en sufheid gedurende de dag.(6)

Een studie bij 13 proefpersonen (leeftijd 64-79), waarbij flurazepam (15 mg) en triazolam (0.25 mg) werd vergeleken, liet vergelijkbare resultaten tussen de middelen zien.(7)

In een gecontroleerde studie bij 17 psychogeriatrische patiënten werd flurazepam (15 mg) vergeleken met fosazepam (60 mg) en nitrazepam (5 mg) voor de indicatie slaapstoornissen. De effectiviteit van flurazepam, fosazepam en nitrazepam was vergelijkbaar. Aan het einde van de behandelperiode van 7 dagen verloren de hypnotica deels hun effectiviteit.(8)

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

Een meta-analyse van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (2672 personen met een leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit zien van de diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon. De data in de meta-analyse ondersteunen het gebruik op lange termijn (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten niet.(11)

Een meta-analyse van 105 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies in de algemene populatie (leeftijd 18-94 jaar) laat zien dat de benzodiazepine-agonisten flurazepam, lorazepam, lormetazepam, temazepam, zolpidem en zopiclon effectief zijn bij de kortdurende behandeling van chronisch insomnie.(12)

In placebo gecontroleerde studie bij 12 mannen en 12 vrouwen (leeftijd onbekend) werd flurazepam (30 mg) vergeleken met temazepam (40 mg). De effectiviteit van beide middelen was vergelijkbaar. Temazepam veroorzaakte echter significant minder sedatieve resteffecten.(13)

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

Onbekend.

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

Nee.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

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

In een studie in 2542 gehospitaliseerde ouderen werd gekeken naar de relatie tussen de dosis en de bijwerkingen bij de behandeling van slapeloosheid met flurazepam.

Bijwerkingen met name slaperigheid werd gemeld in 78 personen (3.1%). De frequentie van de bijwerkingen nam toe bij hogere dagelijkse dosis, variërend van 1.3% bij minder dan 15 mg/dag tot 12.3% bij doses van 30 mg/dag of hoger ($p < 0.001$).

Bijwerkingen namen ook toe met de leeftijd, waarbij bij personen onder de 60 jaar 1.9% bijwerking melden en proefpersonen ouder dan 80, 7.1% ($p < 0.001$). Echter bij dosis lager dan 15 mg/dag vermelden slechts 2% van de personen ouder dan 70 jaar bijwerkingen vergeleken met 39% bij een dosis van 30 mg of meer.(9)

Bij 65+ers, die gedurende 30 dagen flurazepam gebruikten, is in een case control studie aangetoond dat het risico op val-gerelateerde verwondingen (incl. fracturen) met 283% significant is verhoogd (HR 2.83; 95% CI: 1.45-4.34).(10)

Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt van belang. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties, zoals acute opwinding, optreden.(1-3)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het gebruik van benzodiazepinen zoals flurazepam is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen bij ouderen.(1-3)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: ja, frequentie onbekend.

Afvlakking van het gevoel. Dit verschijnsel kan zich vooral voordoen tijdens het begin van de behandeling en verdwijnt doorgaans na voortgezet gebruik.

Chronisch gebruik (van vooral hoge doses) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid: staken van de behandeling kan dan tot onthoudingsverschijnselen en "rebound"-fenomenen aanleiding geven

Duizeligheid: ja, met name aan het begin van de behandeling

Valneiging en/of motorische functie: flurazepam kan sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.(10)

Sedatieve effecten: In het begin van de behandeling treedt vooral sufheid overdag op.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: flurazepam kan constipatie, opwekking van de eetlust, misselijkheid, braken, slikstoornissen en diarree veroorzaken.

Hemostase: nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee

Cognitie: anterograde amnesie is als bijwerking van flurazepam gemeld en kan enkele uren na inname optreden.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Alcohol en andere centraal dempende stoffen versterken het centrale effect van benzodiazepinen. Gelijktijdig gebruik met opioïden is niet aanbevolen, vanwege het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden; controleer patiënten nauwlettend en geef uitleg over de symptomen (ook aan de directe omgeving). Daarnaast kan euforie en daarmee de psychische afhankelijkheid van opioïden worden versterkt.

Flurazepam kan versterkt werkzaam zijn bij gelijktijdig gebruik van middelen met een sterke invloed op leverenzymen, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva.(1,2)

Flurazepam heeft een klein interactiepotentieel met <5 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Flurazepam is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom en ernstige leverinsufficiëntie.(1,2)

Farmacokinetiek

Flurazepam is een benzodiazepine met hypnotische, sedatieve, spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen.

Flurazepam wordt geëlimineerd via het oxidatieve metabolisme, hierbij worden actieve metabolieten gevormd, die vervolgens door conjugatie aan glucuronzuur worden geïnactiveerd.(1,2)

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

Nee.

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

Nee.

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

De actieve metabolieten hydroxy-ethylflurazepam en desalkylflurazepam hebben een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 uur respectievelijk 40-100 uur. De lange eliminatiehalfwaardetijd geeft een verlengd effect gedurende de volgende dag en bij langdurig gebruik risico op accumulatie.

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

Ongeveer 70% van een dosis wordt via first-pass metabolisme in de lever omgezet.(2)

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

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen moeten op de helft van de doseringen worden ingesteld.

Vooraf bij ouderen kunnen zich zogenaamde paradoxale reacties voordoen verschijnselen die men bij gebruik van een kalmeringsmiddel of slaapmiddel niet zou verwachten.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [flurazepam](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [flurazepam](#).
3. Ephorrapport [Hypnotica](#).
4. <https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/BZRA-deprescribing-algorithms-2018-English.pdf>
5. Reeves RL. Comparison of triazolam, flurazepam, and placebo as hypnotics in geriatric patients with insomnia. *J Clin Pharmacol*. 1977;17(5-6):319-323.
6. Fillingim JM. Double-blind evaluation of temazepam, flurazepam, and placebo in geriatric insomniacs. *Clin Ther* 1982;4(5):369-380.
7. Carskadon MA, Seidel WF, Greenblatt DJ, Dement WC. Daytime carryover of triazolam and flurazepam in elderly insomniacs. *Sleep*. 1982;5(4):361-71.
8. Viukari M, Linnoila M, Aalto U. Efficacy and side effects of flurazepam, fosazepam, and nitrazepam as sleeping aids in psychogeriatric patients. *Acta Psychiat Scand* 1978;57:27-35.
9. Greenblatt DJ, Allen MC, Shader RI. Toxicity of high dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1977 Mar;21(3):355-61.
10. Sylvestre MP, Abrahamowicz M, Čapek R, Tamblyn R. Assessing the cumulative effects of exposure to selected benzodiazepines on the risk of fall-related injuries in the elderly. *Int Psychogeriatr*. 2012 Apr;24(4):577-86.
11. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
12. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. The efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Metaanalysis of RCT's. *Society of General Internal Medicine* 2007;22:1335-1350.
13. Wesnes K and Warburton DM. A comparison of temazepam and flurazepam in term of sleep quality and residual changes in activation and performance. *Neuropsychobiology* 1984;11(4):255-259.