

Indicatie

Symptomatische behandeling van pathologische angst of spanning.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Prazepam 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 fractures.(1) Het voorkeursmiddel binnen deze groep is **lorazepam**.(3) Benzodiazepine-agonisten zijn bij de behandeling van angststoornissen geen middelen van eerste keuze, er is een voorkeur voor SSRI's.(2)

Dosering:

Bij ouderen: begindosering 10–15 mg per dag.

De dagdosering is 10–60 mg/dag; gebruikelijk: 30 mg/dag.

Gebruiksgemak:

Eenmaal daagse dosering. De tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden.

Stoppen van de medicatie

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.(4) Na herevaluatie kan in bepaalde situaties een verlenging nodig zijn.

Ervaring:

Er zijn geen RCTs specifiek bij ouderen verricht.

Effectiviteit:

Er zijn geen specifieke RCTs bij ouderen gevonden.

Bijwerkingen:

Bij 7643 ouderen van 65 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 70.9 ± 4.6 jaar) waarvan 3,2% benzodiazepinen gebruikten, waaronder prazepam (n=30), is het valrisico toegenomen met een incident rate ratio (IRR), gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, van 1.63 (p= 0.03) bij prazepam ten opzichte van de referentiegroep die geen benzodiazepinen gebruikten.(5)

Er is een toegenomen gevoeligheid voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte waardoor het risico op vallen is verhoogd. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op, een verlaagde startdosering dient aan ouderen te worden gegeven. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwindning optreden.(1,2)

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: een single-dose PK studie bij 15 jonge (leeftijd 22-42 jaar) en 14 oudere (leeftijd 62-85 jaar) gezonde proefpersonen met 20 mg prazepam toonde een toename van de halfwaardetijd (spreiding 29-224 uur) met de leeftijd bij mannen

($r=0.66$, $p < 0.01$) maar niet bij vrouwen ($r=0.02$).⁽⁷⁾ De intrinsieke klaring van de metaboliet van prazepam (desmethyldiazepam) (spreiding 2.9-31.2 ml/min/kg) was groter bij vrouwen dan bij mannen (alle leeftijden) en nam met de leeftijd bij mannen af ($r = 0.40$), maar niet bij vrouwen ($r = 0.06$).⁽⁶⁾ De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt 39-96 uur. Er is kans op accumulatie.⁽⁷⁾

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij ouderen dient een lagere dosering te worden gegeven, 10-15 mg per dag.^(1,2)

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.^(1,2)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Patiënten met nierfunctiestoornissen wordt geadviseerd te beginnen met 10 tot 15 mg per dag.^(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Patiënten met leverfunctiestoornissen wordt geadviseerd te beginnen met 10 tot 15 mg per dag.^(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Eenmaal daagse dosering. De tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden.^(1,2)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

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.⁽¹⁾ Er is een stop algoritme beschikbaar.⁽⁴⁾

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Onbekend.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 76 mannen en 161 vrouwen.

≥75 jaar: 43 mannen en 138 vrouwen.

Prazepam is sinds 1975 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

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

Er zijn geen specifieke RCTs bij ouderen gevonden.

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?

Nee, het effect wordt binnen 2 weken bereikt.

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.

Een studie bij 7643 ouderen (>65 jaar, gemiddeld: 70.9 ± 4.6 jaar) liet zien dat 19.2% van de ouderen niet 5 seconden op 1 been kon blijven staan (one leg balance test (OLB)). Het aantal valpartijen nam significant toe met het stijgen van de leeftijd (Incident Rate Ratio (IRR)=1.04, P<0.001), vrouwelijk geslacht (IRR=2.24, P<0.001) en benzodiazepine gebruik (IRR=1.65 P<0.001). Van de 7643 ouderen gebruikte 3,2% benzodiazepinen waaronder prazepam (n=30). Vooral patiënten die clobazam (IRR=3.01, P=0.014), prazepam (IRR=2.29, P<0.001) en bromazepam (IRR=1.44, P=0.006) gebruikten hadden een hoge IRR. Na correctie voor leeftijd en geslacht en met een normale OLB was de IRR voor clobazam (IRR=2.54, P=0.04) en prazepam (IRR=1.63, P=0.03) derhalve significant gerelateerd aan het aantal valpartijen.(5)

In een single-blinded multicenter studie in de algemene populatie bij 2009 patiënten werd prazepam (30 mg/dag) vergeleken met diazepam (15 mg/dag) gegeven als 3 maal daagse dosering of enkele dosis voor de nacht. Patiënten met prazepam rapporteerden minder en mildere bijwerkingen vroeg in de behandelperiode. De bijwerking duizeligheid was het minste aanwezig in de prazepam groep bij een enkele nachtelijke dosis. Volgens de auteurs is dit voor de behandeling van angst bij ouderen van belang.(6)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten kunnen gevoelig zijn voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte waardoor het risico op vallen is verhoogd. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Maagdarmstoornissen en anterograde amnesie zijn voor de oude kwetsbare patiënt ook van belang. Bij hoge

doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.(1-3)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: hallucinaties en psychosen kunnen optreden.

Delier: 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: vaak (1-10%)

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: prazepam kan maagdarfstoornissen, slikstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken.

Hemostase: nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee.

Cognitie: anterograde amnesie is als bijwerking gemeld.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Stoffen die bepaalde leverenzymen remmen (met name cytochroom P 450, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva) kunnen de werking van prazepam versterken.(1,2)

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.

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Prazepam 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.(1,2)

Farmacokinetiek

Prazepam vergemakkelijkt de remmende neurotransmitter werking van gamma-aminoboterzuur net als andere benzodiazepines.

Prazepam is een prodrug met desmethyldiazepam als actieve metaboliet.(1,2)

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

Een single-dose PK studie is verricht bij 15 jonge (leeftijd 22-42 jaar) en 14 oudere (leeftijd 62-85 jaar) gezonde proefpersonen met een enkele orale dosis van 20 mg prazepam. De halfwaardetijd (spreiding 29-224 uur) nam toe met de leeftijd bij mannen ($r=0.66$, $p < 0.01$) maar niet bij vrouwen ($r=0.02$). De intrinsieke klaring van de metaboliet van prazepam (desmethyldiazepam, spreiding 2.9-31.2 ml/min/kg) was groter bij vrouwen dan bij mannen (alle leeftijden) en nam af met de leeftijd bij mannen ($r=0.40$) maar niet bij vrouwen ($r=0.06$). (7)

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

Niet gevonden.

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

De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam (DMDZ) bedraagt na orale of parenterale toediening 39-96 uur.

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

Nee, onder invloed van het maagzuur wordt prazepam in de maagwand (enzymatisch) gedecarboxyleerd tot de actieve metaboliet DMDZ. Na orale toediening van 20 mg prazepam bereikt DMDZ een steady state in 5-6 uur waarna plasma levels langzaam afnemen.(8)

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 bijsluiters

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiters?

Vooraf bij ouderen kunnen tegenstrijdige reacties voorkomen. Dit zijn rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, waandenkbeelden, geestesziekten, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiters [prazepam](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [prazepam](#).

3. Ephorrapport benzodiazepine-agonisten [Anxiolytica](#).
4. <http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf>
5. Rossat A., Fantino B., Bongue B., Colvez A., Nitenberg C., Annweiler C., Beauchet O. Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* Vol. 15 (1), 2011. P 72-75.
6. Dorman T. A multi-centre comparison of prazepam and diazepam in the treatment of anxiety. *Pharmatherapeutica*. 1983;3(6):433-40.
7. Marcia Divoll Allen, R.N., David J. Greenblatt, M.D., Jerold S. Harmatz, B.A., and Richard I. Shader, M.D. Desmethyldiazepam kinetics in the elderly after oral prazepam. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 196-202.
8. Alfredo Carlo Altamura, Donatella Moliterno, Silvia Paletta, Michele Maffini, Massimo Carlo Mauri & Silvio Bareggi. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic Drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* (2013) 9(4):423-440.