

Verkeersdeelname: Doxepine

Afkorting:

CBR = Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

SSRI = Selectieve serotonine heropname remmer.

Datum literatuursearch: 13-05-2024

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft doxepine ingedeeld in categorie III op basis van de beschikbare literatuur, de farmacologische eigenschappen en het advies van DRUID. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van meer dan 0,8 promille.

Het advies luidt om bij gebruik van een dagdosering t/m 75 mg de eerste week geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen. Bij doseringen hoger dan 75 mg per dag wordt deelname aan het verkeer ontraden. Het CBR kan een rijbewijs verstrekken bij gebruik van doxepine in een dagdosis van meer dan 75 mg, bij gebruik langer dan drie maanden in een gelijkblijvende dosis (Werkgroep Verkeersdeelname 2024-nov).

De adviesdosering van doxepine kent een breed bereik (te starten met 1dd 25 mg en te verhogen elke paar dagen tot veelal 150mg per dag en maximaal 300 mg per dag). Daarom wordt specifiek in het advies opgenomen ook na elke dosisverhoging een week geen deel te nemen aan het verkeer. Ook wordt in het advies opgenomen de dosering, indien mogelijk, voor het slapengaan in te nemen.

In het advies wordt ook een advies voor incidenteel gebruik opgenomen, aangezien doxepine ook kan worden gebruikt bij slaapproblemen (1). Hierbij luidt het advies om 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer, naar analogie van het advies van DRUID.

Categorie indeling

DRUID heeft doxepine ingedeeld in categorie III.

Uit de review van Ramaekers (2003) blijkt een sterke negatieve invloed op de rijvaardigheid gemeten in verschillende rijtests op de weg 1,5 tot 3 uur na inname van doxepine op dag één van de behandeling. De invloed is vergelijkbaar met een BAC $\geq$ 1,0 promille (1).

In het Informatorium Medicamentorum staat beschreven dat sedatie vooral optreedt bij amitriptyline en doxepine en veroorzaakt wordt door sterke blokkade van 5-HT₂-receptor, H₁-blokkade en α ₁-blokkade (1).

t/m 75 mg eerste week niet deelnemen aan het verkeer

Na een week gebruik van doxepine is de invloed op de rijvaardigheid gelijk aan die van placebo. De auteurs van de review van Ramaekers (2003) concluderen dat sederende antidepressiva (waaronder doxepine) met name in de eerste week een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid (1).

1. Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. J Clin Psychiatry. 2003 Jan;64(1):20-9.

Dosering boven 75 mg per dag = geen deelname aan het verkeer

De Werkgroep verkeersdeelname heeft de sterke wens om bij een dosering doxepine > 75 per dag deelname aan het verkeer te ontraden. Dit naar analogie van het advies bij amitriptyline, gezien beide TCA's eenzelfde sederend profiel hebben. Ook blijkt uit de review van Ramaekers alleen informatie

over de invloed op de rijvaardigheid na 8 dagen gebruik van 75 mg doxepine (1). Hogere dosering dan 75 mg per dag zijn niet onderzocht in rijstudies.

Ook bij dit advies wenst de Werkgroep de toevoeging dat het CBR na drie maanden aaneengesloten gebruik in dezelfde dosering een rijbewijs kan verstrekken.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/kinetiek

Doxepine behoort tot de Tricyclische antidepressiva (TCA's).

TCA's remmen de presynaptische heropname van noradrenaline en serotonine. Hierbij remmen sommige TCA's meer de heropname van noradrenaline (doxepine, maprotiline en nortriptyline), andere meer de heropname van serotonine (clomipramine en imipramine) en weer andere hebben een gemengde werking (amitriptyline, dosulepine en imipramine). Ook blokkeren ze postsynaptische cholinerge-, histamine-, α 1- en serotonine-2(5HT₂)receptoren.

De C_{max} van doxepine wordt na 2-4 uur bereikt, voor de desmethylmetaboliet na 2-10 uur.

Doxepine wordt voornamelijk door CYP2C19 omgezet in de actieve metaboliet N-desmethyldoxepine (nordoxepine). Doxepine en nordoxepine worden door CYP2D6 omgezet in inactieve hydroxymetabolieten.

De eliminatiehalfwaardetijd varieert van 8 tot 24 uur (gemiddeld 17 uur), bij de desmethylmetaboliet varieert deze van 33 tot 80 uur (gemiddeld 51 uur) (2).

2. Informatorium Medicamentorum (IM) doxepine geraadpleegd op 04-07-2024.

Acuut effect/duur van het effect

Uit de review van Ramaekers (2003) blijkt dat na een week gebruik van doxepine in een dosering van 3dd25mg geen aantoonbare invloed op de rijvaardigheid meer meetbaar is in een on-the-road rijtest die één uur duurde. Terwijl op dag 1 van het gebruik een ernstige negatieve invloed op de rijvaardigheid werd gemeten, vergelijkbaar met de invloed van een bloedalcoholconcentratie van hoger dan 1,0 promille(1).

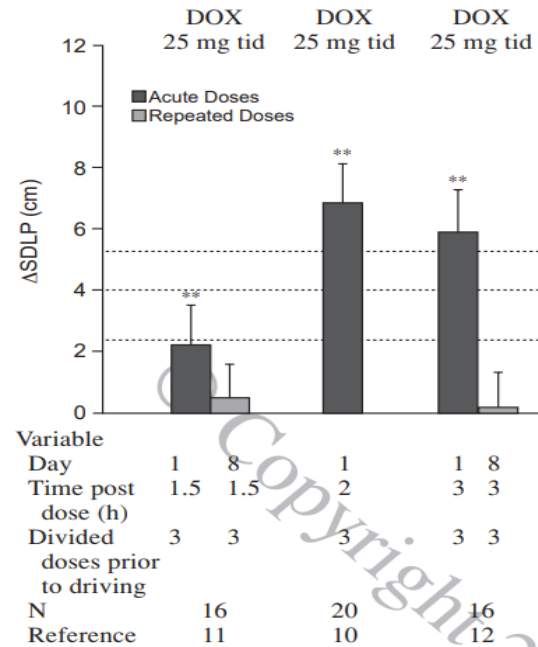
DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer tot het volgende consult met de behandelend arts. Wanneer doxepine kortdurend wordt gebruikt, wordt ook geadviseerd geen deel te nemen aan het verkeer omdat de rijvaardigheid gedurende ongeveer 24 uur na inname verminderd is.

DRUID classificatiesysteem:

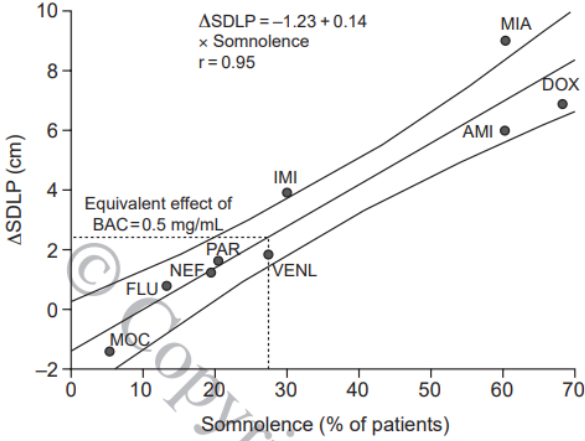
- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op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

STUDIES

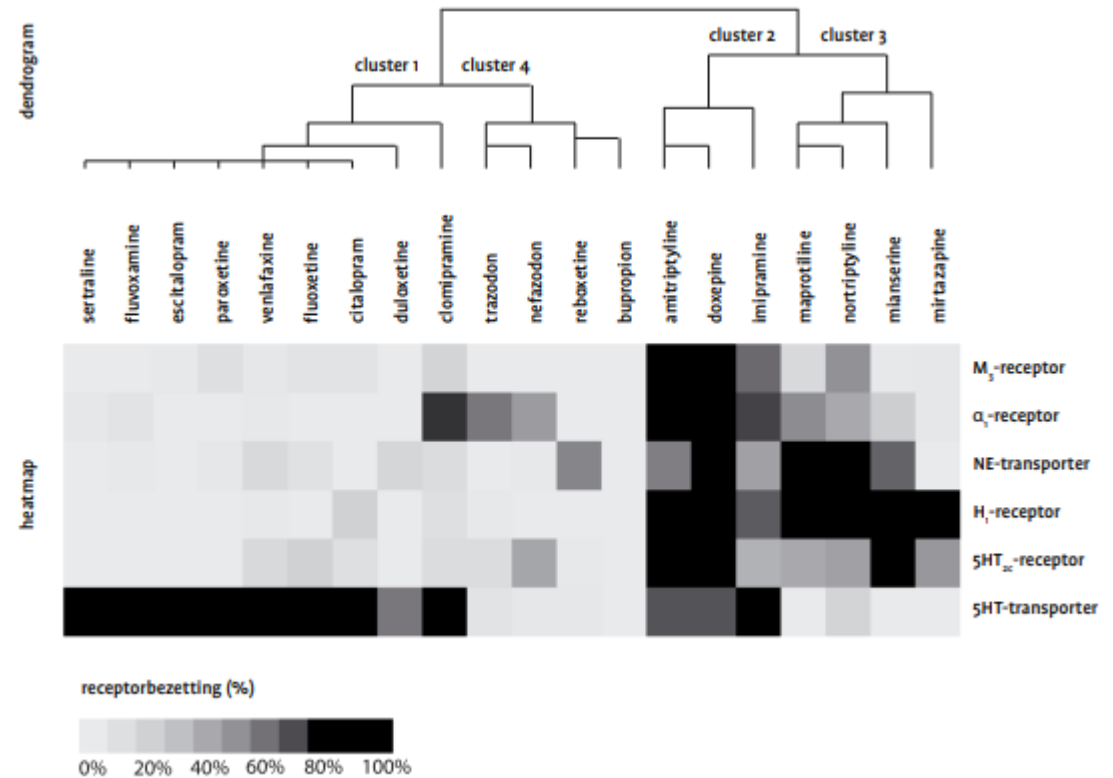
Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. J Clin Psychiatry. 2003 Jan;64(1):20-9. PMID: 12590619. Review	<u>Deelnemers</u> Drie geïncludeerde studies met doxepine met 16, 20 en 16 deelnemers. <u>Medicatie</u> Doxepine 3dd 25 mg. <u>Moment van meting</u> Een on-the-road rijtest 1,5 uur, 2 uur of 3 uur na de eerste inname van doxepine. In twee studies werd ook op dag 8 een rijtest afgenomen.	Studieopzet Betreft een review waarin 9 placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies en 1 dubbelblinde-baseline-gecontroleerde studie zijn opgenomen met on-the-road rijtests met deelnemers die antidepressiva gebruikten, waaronder drie studies met doxepine. In deze studies zijn 16, 20 en 16 deelnemers geïncludeerd. In alle studies werd doxepine 3dd 25 mg onderzocht. Op dag één (1,5 uur, 2 uur of 3 uur na inname van de dosis) en na een week behandeling (2 uur of 3 uur na inname) werd een on-the-road rijtest afgenomen. Primaire uitkomstmaat was de SDLP. Secundair is onderzocht wat de correlatie is tussen de bijwerking slaperigheid overdag ("somnolence") en de SDLP. Hiervoor zijn de gerapporteerde bijwerkingen gedurende de verschillende studies in een regressie analyse gelegd naast de gemeten verhogingen in SDLP. Resultaten Op dag één waren de veranderingen in SDLP na inname van doxepine in twee studies groter dan de effecten op de rijvaardigheid van een BAC van 1,0 mg/ml ($p \leq 0,01$). In de derde studies waren de effecten op SDLP kleiner dan die van een BAC $< 0,5$ mg/ml ($p \leq 0,01$). In deze studie werd 1,5 uur na inname van de dosis gemeten. De rijvaardigheid was na een week inname van doxepine niet significant beïnvloed t.o.v. placebo. Zie onderstaande figuur voor deze resultaten:



Antidepressiva die veel slaperigheid overdag geven als bijwerking, zijn geassocieerd met ernstige verminderde rijvaardigheid. Er bleek dus een sterke correlatie tussen SDLP en slaperigheid. Zie figuur hieronder waarin de gemiddelde verandering in SDLP is uitgezet tegen het percentage patiënten dat slaperigheid overdag ervaart.

		 De associatie bleek minder sterk wanneer nachtelijke dosis van antidepressiva werden gegeven. Voor doxepine was dat niet zichtbaar, omdat enkel studies met meerdere doses verdeeld over de dag waren geïncludeerd. Conclusie van de auteur(s) Sederende antidepressiva (waaronder doxepine) hebben met name in de eerste week een negatieve invloed op de rijvaardigheid. Aangezien er geen medische reden is voor het innemen van antidepressiva verdeeld over de dag, moeten voorschrijvers overwegen om sederende antidepressiva in een dosering voor de nacht voor te schrijven.
Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet. 1998 Oct 24;352(9137):1331-6. Vergelijkende database studie.	<u>Deelnemers</u> Veroorzakers van een ongeluk over een periode van 2,5-3 jaar. <u>Medicatie</u> O.a. doxepine <u>Moment van meting</u> Na een verkeersongeluk is	Studieopzet Studie met 1731 personen die betrokken zijn bij een ongeluk en tevens medicatie gebruikten. Hiervan gebruikten 189 personen een van de volgende tricyclische en daaraan verwante antidepressiva: amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, lofepramine, maprotiline, mianserine, nortriptyline, protriptyline, trazodon, trimipramine of viloxazine. Resultaten De resultaten toonden aan dat het risico (odds ratio) op een verkeersongeluk voor gebruikers van tricyclische antidepressiva 0,93 was (95% BI: 0,72-1,21), wat aangeeft dat er geen verhoogd risico

	bekeken welke medicatie de bestuurder gebruikte op het moment van het ongeluk.	was op ongevallen. Ter vergelijking, gebruikers van benzodiazepineagonisten hadden een verhoogd risico met een odds ratio van 1,62, terwijl SSRI-gebruikers een lagere odds ratio van 0,85 hadden. Conclusie van de auteur(s) De auteurs van de Barbone-studie concludeerden dat het gebruik van tricyclische antidepressiva geen significant verhoogd risico op verkeersongevallen oplevert. Ze plaatsten echter een belangrijke kanttekening: de studie omvatte vooral jongvolwassenen en gebruikte vaak subtherapeutische doseringen van TCA's. Hierdoor is de toepasbaarheid van deze resultaten op oudere patiënten en hogere doseringen beperkt.
Derijks et al. Farmacologische profielen van antidepressiva. PW Wetenschappelijk Platform. 2010; 4(5): 79-98.		Studieopzet De auteurs hebben een model ontwikkeld waarin antidepressiva zijn ingedeeld op basis van affiniteit voor de belangrijkste receptoren en transporters om een beter inzicht te krijgen in het farmacologische profiel van antidepressiva. Resultaten Onderstaande clusterindeling is daaruit ontstaan :



Opmerkingen KNMP

Sedatie treedt voornamelijk op bij middelen met een sterke antihistaminerge werking of blokkade van α_1 -receptoren. Daarnaast kan blokkade van serotonine-5HT₂-receptoren ook leiden tot slaperigheid en verminderde alertheid.

Doxepine veroorzaakt een zeer sterke blokkade van H₁-receptoren, α_1 -receptoren en 5HT-2c-receptoren. Hierdoor kan geconcludeerd worden dat doxepine, vanuit farmacologisch oogpunt, het meest sederende TCA is binnen deze groep.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID heeft doxepine ingedeeld in categorie III. Advies DRUID: - Inform your patient about the effects of the medication on reaction time as well as that the medication can cause side-effects that impair driving abilities (e.g. dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred vision, etc.) - Advice your patient not to drive until the next visit and to be careful in other situations, as well (e.g. operating machinery and working at heights). - Advice your patient not to drink alcohol nor use any other psychoactive substance when taking this medication. - In case of short-term use of the medication, advice your patient not to drive because his/her driving skills are still impaired for approximately 24 hours.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Bijsluiter doxepine tabletten 25mg (doorgeleverde bereiding SAVE), november 2023.	Rijvaardigheid en het gebruik van machines Het kan gevaarlijk zijn aan het verkeer deel te nemen als u dit medicijn gebruikt. Dit komt door bijwerkingen, zoals sufheid, slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, moeite met concentreren, verwardheid of wazig zien. Of en wanneer u met dit medicijn mag autorijden, hangt af van de dosering die u gebruikt. Overleg hierover met uw arts. Let op: ook depressiviteit kan een reden zijn dat u niet mag autorijden. Overleg met uw arts of dat bij u het geval is. Relevante bijwerkingen Zeer vaak (>10% van de gebruikers): sufheid, slaperigheid, wazig zien, verminderd reactievermogen. Vaak (1-10% van de gebruikers): duizeligheid, spiertrekkingen, slapeloosheid.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	14-11-2024