

DRUID = Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines, ICADTS = International Council on Alcohol, Drugs & Traffic Safety

Een algemene toelichting op de categorie-indeling die gehanteerd wordt bij DRUID staat opgenomen in de Besliskaart Verkeersdeelname

Rijvaardigheidsadviezen		
Bron	Effect	Opmerkingen
ref. 1 DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 2011.	Category 3 Likely to produce severe effects on fitness to drive or presumed to be potentially dangerous	
ref. 2 DRUID: Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving annex 12: N06A-Antidepressants Fact sheet Mirtazapine 2008	<i>Studies on Psychomotor performance and risk studies:</i> 1) Brannauer A. et al. Driving Ability of Depressive Patients under Mirtazapine and Reboxetine. Psychiatrische Praxis 2007; 34: S84-S86 Main outcomes: It is concluded that treatment with reboxetine or mirtazapine has no negative impact on driving ability skills in depressive patients. 2) Brannauer A. et al. Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. J Clin Psychiatry 2006; 67: 1776-1781 Study: Naturalistic, nonrandomized design. Main outcomes: Data show that patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or the noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) mirtazapine had an altogether better test performance in comparison with patients receiving tricyclic antidepressants (TCAs). Differences were most pronounced in measures of reactivity, stress tolerance, and selective attention.	<i>Information for the patiënt:</i> • 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.
ref. 3 ICADTS: Drug-list. 2007. Summary Report: Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2007.	Category 3: Likely to produce severe effects or presumed to be potentially dangerous	Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie.
Aanvullende literatuur		
ref. 4 van de Loo AJAE, et al. The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-	Gerandomiseerde dubbelblinde, dubbel dummy cross-over studie Methode: 24 gezonde vrijwilligers moesten een gestandaardiseerde rijtest afleggen over een	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> Oraal mirtazapine (30 mg) vermindert significant de rijvaardigheid. Dit effect is niet waargenomen 8 uur na inname van intranasaal esketamine (84 mg).

road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study. Psychopharmacology 2017;234:3175-3183	traject van 100km. Hierbij werd 8 uur voor de rijtest intranasaal esketamine (84 mg) en een orale placebo of oraal mirtazapine (30 mg) en een intranasale placebo ingenomen. Resultaten: De SDLP van mirtazapine was +3,15cm t.o.v. placebo. De SDLP van esketamine was +0,86cm t.o.v. placebo	
ref. 5 Theunissen EL et al. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine on actual driving and cognition. Clin Pharmacol Ther 2013;93(6):493-501	Dubbelblinde, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde three-way cross-over studie met een standaardrijtest op de weg, waarbij aan gezonde vrijwilligers (n=24) vortioxetine 10 mg, mirtazapine 30 mg of placebo 's avonds kregen toegediend, gedurende 15 dagen. Op dag 2 en 16 werden de rijprestaties gemeten. Dit was 14 uur na inname. Vortioxetine had geen invloed op de rijvaardigheid, cognitie en psychomotorische prestaties. Op dag 2 had mirtazapine een negatieve invloed op de cognitie en psychomotorische prestaties. De SDLP was met 1,52 cm [0,32 – 2,71] toegenomen. Een grote toename is niet gezien op dag 16: SDLP 0.07 cm [-1.01 – 1.15]. De meeste effecten verdwenen na meerdere toedieningen van mirtazapine, m.u.v. de psychomotorische prestaties.	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> Eenmalige toediening van 30 mg mirtazapine heeft een negatieve invloed op de rijprestaties, cognitieve en psychomotorische prestaties. De meeste negatieve effecten verdwenen na herhaalde toediening als gevolg van gewenning.
ref. 6 Sasada K et al. Effects of repeated dosing with mirtazapine, trazodone, or placebo on driving performance and cognitive function in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2013;28:281-6	In deze dubbelblinde, placebo-gecontroleerde three-way cross-over studie met een simulator rijtest werd het effect van mirtazapine 15 mg en trazodon 25 mg op de rijvaardigheid bepaald bij gezonde vrijwilligers (n=19). Mirtazapine of trazodon werden gedurende 8 dagen voor de nacht ingenomen. Voor de start van de behandeling en op dag 2 en 9 werden er cognitieve tests, een subjectieve beoordeling van de slaperigheid (de Stanford Sleepiness Scale) en rijsimulator tests (o.a. road-tracking test, car following performance) uitgevoerd om 9.30 uur 's ochtends. Hierbij was mirtazapine 's avonds voor het slapengaan ingenomen, dus ongeveer 11,5 uur voorafgaand aan de rijtest. Op dag 2 was de SDLP van mirtazapine significant groter dan van trazodon, maar niet op dag 9. Op dag 2 was de SDLP van mirtazapine vergeleken met placebo 6,3 cm. Op dag 9 was de SDLP 0,9 cm.	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> Uit deze studie is gebleken dat bij een acute dosis (dag 2) mirtazapine de road tracking performance (SDLP) vermindert en de subjectieve slaperigheid toeneemt. De effecten van mirtazapine op de rijvaardigheid komen vrijwel overeen met bevindingen uit eerder studies. Mirtazapine had echter geen invloed op de car-following performance. Dit is een complexere uitvoerende taak vergeleken met de road-tracking test. Op dag 9 werd er geen invloed op de rijvaardigheid en geen sedatieve effecten van mirtazapine waargenomen.
ref. 7 Iwamoto K et al. Effects of low-dose mirtazapine on driving performance in healthy volunteers. Human Psychopharmacology 2013;28:523-528	Een dubbelblinde placebo-gecontroleerde cross-over studie. Methode: 13 vrijwilligers kregen afwisselend 8 dagen 7,5 mg mirtazapine, 15 mg mirtazapine of placebo voor de nacht (washout $\geq$ 7 dagen). De 7,5 mg-groep kreeg op dag 9 's avonds 22,5 mg mirtazapine (15+7,5 mg).	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> Mirtazapine 7,5 mg had geen significant effect op de rijvaardigheid, behalve op de SSS in vergelijking tot placebo. Mirtazapine 15mg leidt wel tot een verminderde 'road tracking' en SSS. Ook heeft een verhoging v.d. dosering geen significant effect op de rijvaardigheid

	De tests werden steeds uitgevoerd vanaf ca. 11,5 uur na inname op dag 2 (dus na 1 inname) op dag 9 (na 8 dagen gebruik) en bij de 7,5 mg-groep ook nog op dag 10 (na eenmalige ophoging tot 22,5 mg). De rijvaardigheid werd getest in een simulator. Het effect op de subjectieve slaperigheid is bepaald met de 'Stanford Sleepiness Scale' (SSS). Resultaten: Het verschil in SDLP (cm) tussen placebo en mirtazapine was: Dag 2 • Mirtazapine 7,5 mg (+0,6cm) • Mirtazapine 15mg (+7,6cm) Dag 9: • Mirtazapine 7,5 mg (-2,2cm) • Mirtazapine 15mg (+2,3cm) De dosisverhoging had geen invloed op de rijvaardigheid. De SSS nam significant toe na acute dosering, maar was genormaliseerd op dag 9. Nb: de gebruikte rijsimulator was niet gevalideerd om resultaten te generen die gelijkwaardig zijn aan autorijden op de weg	in vergelijking tot de eerdere dosering.
ref. 8 Shen J et al. Mirtazapine, a sedating antidepressant, and improved driving safety in patients with major depressive disorder: a prospective, randomized trial of 28 patients. J Clin Psychiatry 2009;70(3):370-7.	In deze studie werd de invloed van mirtazapine op de rijvaardigheid gemeten m.b.v. een rijsimulator bij depressieve patiënten. De patiënten (n=14) werden gedurende 30 dagen behandeld met 30 mg mirtazapine. Mirtazapine werd 30 minuten voor de nacht ingenomen. Voorafgaand aan de behandeling, op dag 2, 9, 16 en 30 werd de rijsimulator test en de Maintenance of Wakefulness (MWT) test uitgevoerd bij zowel behandelde als onbehandelde patiënten (n=14). M.b.v. de MWT werd het vermogen van een proefpersoon om wakker te blijven bepaald. Met de rijsimulator werd o.a. de road position, de standaarddeviatie van de road position, rijnsnelheid, de standaarddeviatie van de rijnsnelheid, reactietijd en aantal ongelukken. De testsessies werden om 10, 12, 14 en 16 uur uitgevoerd. Op dag 2, 9, 16 en 30 was de road position om 10 uur significant verbeterd. De road position gemeten om 12 uur was significant verbeterd op dag 16 en 30. Het aantal verkeersongelukken was significant verminderd op dag 30. Bij de onbehandelde patiënten werd geen verbetering in de metingen waargenomen. De resultaten van de MWT tonen aan dat de gemiddelde slaaplatentie vermindert op dag 2 bij de behandelde patiënten, op dag 9 is dit verschil niet significant	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> In deze studie is aangetoond dat mirtazapine een significant effect heeft op de road position en het aantal ongelukken, maar niet op de andere 4 aspecten van het autorijden. Sederende antidepressiva kunnen de rijvaardigheid en de verkeersveiligheid bij depressieve patiënten verbeteren.
ref. 9 Brunnauer A et al. The impact of reboxetine and mirtazapine on driving simulator performance and psychomotor function	In deze studie werd bij depressieve patiënten (n=40) die gedurende 14 dagen werden behandeld met reboxetine (n=20) en mirtazapine (n=20) de rijvaardigheid gemeten m.b.v. een rijsimulator. Op dag 7 werden de patiënten met gemiddeld 4,5 mg reboxetine en 30 mg mirtazapine en op dag 14 met resp. 6,6 en 38,2 mg per dag behandeld. Er	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> Deze studie laat zien dat behandeling met reboxetine of mirtazapine een positief effect op de rijvaardigheid heeft bij depressieve patiënten. Deels herstelde depressieve patiënten hadden

in depressed patients. J Clin Psychiatry 2008;69(12):1880-6.	werden tevens diverse psychomotorische functies (visual perception, selective attention, vigilance, reactivity en stress tolerance) getest voorafgaand aan de behandeling, op dag 7 en 14, die zijn gerelateerd aan de rijvaardigheid. Er werden diverse rijtests uitgevoerd m.b.v. de rijsimulator voorafgaand aan de behandeling en op dag 14. Resultaten: 14 dagen na de behandeling met reboxetine of mirtazapine was de rijvaardigheid verbeterd. Het risico op een verkeersongeval verminderde ook. Tussen beide groepen was er geen significant verschil.	betere prestaties m.b.t. taken die aan de rijvaardigheid zijn gerelateerd vergeleken met onbehandelde depressieve patiënten.
ref. 10 Wingen M et al. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine and placebo: a crossover trial. J Clin Psychiatry 2005;66(4):436-443	Gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met een rijtest op de weg 13 uur na inname van mirtazapine door 18 gezonde vrijwilligers in een dosering van 30 mg mirtazapine voor de nacht gedurende de eerste 7 dagen en 45 mg op dag 8 tot en met 16. Op dag 2 was de rijprestatie en het psychomotorisch functioneren significant verminderd ten opzichte van placebo ($p < 0.05$). Hierbij was de SDLP 3,9 cm. Ook was er een afname in het vermogen om de aandacht te verdelen en een verminderd gevoel van alertheid en tevredenheid. Op dag 9 en 16 (na dosisverhoging tot 45 mg) was het verschil niet significant op de uitgevoerde testen in vergelijking tot placebo.	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> 30 mg mirtazapine voor de nacht vermindert de rijvaardigheid significant in de acute behandelfase. Dit komt overeen met een BAC van 0,05 – 0,08
Ref. 11 Ramaekers JG et al. Effects of Nocturnal Doses of Mirtazapine and Mianserin on Sleep and on Daytime Psychomotor and Driving Performance in Young, Healthy Volunteers. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998 (13): 87 - 97	Een placebo-gecontroleerde dubbelblinde cross-over studie met een standaard rijtest op de weg. Methode: 18 gezonde vrijwilligers kregen op dag 1 – 7 's avonds 15 mg mirtazapine, mianserine 30 mg of placebo. Na 7 dagen werd de dosering verhoogd naar 30 mg mirtazapine of 60 mg mianserine gedurende 8 dagen. Voor het onderzoek en op dag 2, 8, 9 en 16 werden diverse testen afgenomen 15 – 18 uur na de laatste inname. Hierbij werden o.a. de volgende psychometrische testen uitgevoerd: Training in Critical Fusion Frequency (CFF), Critical Tracking (CTT), Choice Reaction Time (CRT), de sustained attention test (VIG) en een standaard rijtest op de weg. Ook werd de duur van de subjectieve bijwerkingen geregistreerd. Resultaten: 15 - 18 uur na eerste inname door 18 gezonde vrijwilligers is er een significant verschil in SDLP t.o.v. placebo (maar minder dan van 0,05% alcohol). ($p = 0,02$) • SDLP dag 2 = 2,32 cm Ook waren de psychomotorische functies licht verminderd op dag 2 Na 7 dagen gebruik van 15 mg 's avonds is er 15 - 18 uur na inname geen significant verschil.	<i>Conclusie van de auteur(s):</i> De acute en sub chronische effecten van mirtazapine en mianserine 's avonds voor het slapengaan zijn mild en beperkt in omvang. Het effect op de prestatie was daarnaast ook minder dan wanneer de medicatie bij andere studies overdag werd ingenomen. Mirtazapine en mianserine moeten daarom worden voorgeschreven als eenmalige dosering die voor het slapengaan wordt ingenomen. Hiermee wordt een overmatige sedatie en vermindering van de prestaties voorkomen.

	15 - 18 uur na ophoging naar 30 mg is er ook geen significant verschil waar te nemen. Na 2 weken gebruik (waarvan de 2^e week 30 mg) is het verschil wél significant, maar het effect is kleiner dan 0,05% alcohol. (p= 0,013) • SDLP dag 16= 2,31 cm De gemeten plasmaconcentraties op dag 2, 8, 9 en 16 zijn respectievelijk 6,55 µg/L, 11,87 µg/L, 17,86 µg/L en 23,30 µg/L.	
Registratieteksten		
ref. 12 SPC Remeron 15/30/45 mg filmomhulde tabletten 02-2018 SPC Remeron 15 mg/ml drank. 01-2017	<i>Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen:</i> Remeron heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Remeron kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden (met name in de beginfase van de behandeling). Als deze klachten optreden moeten patiënten potentieel gevaarlijke handelingen vermijden die alertheid en een goede concentratie vereisen, zoals het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines. <i>Bijwerkingen met een mogelijke invloed op de rijvaardigheid:</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): verwardheid, angst, vermoeidheid Zeer vaak ($\geq 1/10$): somnolentie, sedatie	

Overwegingen

De resultaten van de rijvaardigheidsstudies op de weg zijn zeer wisselend. Van Loo AJAE et al. (2017) vond 8 uur na inname van 30 mg mirtazapine een acuut nadelig effect op de rijvaardigheid (SDLP = 3,15 cm). 14 uur na inname van 30 mg mirtazapine werd door Theunissen EL et al (2013) een SDLP van 1,52 cm gevonden. Wingen M et al. (2005) vond 13 uur na inname van 30 mg mirtazapine echter een SDLP van 3,9 cm.

Ramaekers et al (1998) vond 15-18 uur na inname van 15 mg een SDLP van 2,32 cm, wat lager is dan de SDLP bij een BAC van 0,05%. In de rijsimulator vond Sasada K et al. (2013) ongeveer 11,5 uur na inname dat mirtazapine 15 mg een sterk negatieve invloed heeft op de rijvaardigheid, wat bevestigd wordt door Iwamoto et al. (2016). Voor 7,5 mg concludeerden Iwamoto et al. (2016) dat deze na ongeveer 11,5 uur rijveilig is.

In alle bovenstaande studies werd een rijtest uitgevoerd op dag 2 waarbij deelnemers de avond ervoor (dag 1) hun eerste dosis mirtazapine hadden ingenomen. Dit betreft dus een acuut nadelig effect. Er zijn geen metingen vlak na inname uitgevoerd, waardoor niet met zekerheid te zeggen is dat dit vergelijkbaar is met een BAC > 0,08%. Dit is echter wel te verwachten gezien de effecten 8 tot 18 uur na inname. Mirtazapine wordt daarom geclassificeerd als een categorie III stof vanwege een acuut nadelig effect op de rijvaardigheid.

De huidige termijn van 7 dagen stabiel gebruik wordt alleen genoemd door Ramaekers (1998), waarbij op dag 2 ook al een SDLP vergelijkbaar met een BAC < 0,05% werd gevonden. Theunissen EL et al. (2013) noemt een termijn van 16 dagen voor mirtazapine 30 mg, hoewel in deze studie alleen op dag 2 en dag 16 gemeten is. Wingen M et al. (2005) maakt aannemelijk dat mirtazapine 30 mg al na 9 dagen stabiel gebruik rijveilig is. Ook werd in deze studie niet gevonden dat een dosisverhoging mirtazapine een negatieve invloed op de rijvaardigheid heeft. Sasada K et al. (2013) en Iwamoto et al. (2016) hebben na 9 dagen gebruik van 15 mg geen negatieve effecten gevonden op de rijvaardigheid in een rijsimulator. Hierbij werd de rijtest 16 uur na inname uitgevoerd. Shen J et al. (2009) laat in een rijsimulator zien dat het bij depressieve patiënten mogelijk langer duurt voordat veilig kan worden

deelgenomen aan het verkeer. De studie geeft aan dat de positie op de weg na 16 dagen significant was verbeterd. Brunnauer A et al.(2008) constateerde al een verbetering in de rijvaardigheid na 14 dagen bij depressieve patiënten.

Op basis van bovenstaande overwegingen wordt mirtazapine ≤ 30 mg 13 uur na inname bij 9 dagen stabiel gebruik geclassificeerd als categorie I. Door praktische overwegingen en de wisselende resultaten wordt ervoor gekozen om het huidige advies van 7 dagen en 13 uur na inname te handhaven. Bij een dosisverhoging na 7 dagen stabiel gebruik van de initiële dosering kan deze categorie worden gehandhaafd, hoewel een termijn van 24 uur in acht genomen kan worden in verband met eventuele extra bijwerkingen. Belangrijk is om te realiseren dat ook een ernstige depressie de rijvaardigheid zeer sterk kan verminderen.

In de praktijk blijkt dat mirtazapine off-label wordt toegepast bij slapeloosheid. Vanwege deze off-label indicatie is er behoefte aan een advies voor verkeersdeelname na eenmalig gebruik. Hoewel er een positieve relatie is tussen de plasmaconcentratie van mirtazapine en het effect, is die relatie niet duidelijk bij de effecten op de rijvaardighedenstudies. Dit maakt het lastig te interpreteren. Volgens Ramaekers et al (1998) is 15 mg na 15 - 18 uur vergelijkbaar met een BAC < 0,05%, hoewel de spreiding groot is en de BAC 0,05% ook overschreden wordt. De weergegeven plasmaconcentraties zijn ook lager dan verwacht op basis van de kinetische gegevens en zijn na 16 dagen nog steeds lager dan het aanbevolen therapeutisch venster. De resultaten van de studie van Iwamoto et al. (2016) bij 7,5 mg mirtazapine zijn gebruikt om een voorzichtige inschatting te maken van de rijveiligheid van mirtazapine na eenmalige inname van hogere doseringen mirtazapine. Hiervoor zijn kinetiekgegevens uit Timmer CJ et al. (2000) gebruikt.

De duur van het residuele effect bij inname voor de nacht van 7,5 mg is niet bekend. Daarom is dit theoretisch berekend aan de hand van de kinetiek. De maximale plasmaspiegel (C_{max}) na inname van 7,5 mg is niet bekend. Om deze reden is er een theoretisch C_{max} berekend met behulp van de hogere doseringen. De kinetiek van mirtazapine verloopt volgens een 1^e orde proces. Vanuit dit gegeven is de theoretische plasmaspiegel berekend 11,5 uur na inname van 7,5 mg mirtazapine. Vervolgens is voor de hogere doseringen berekend wanneer de 'rijveilige plasmaspiegel' in theorie bereikt zou worden. Uit deze berekening blijkt dat de eenmalige inname van 15 mg mirtazapine na 48 uur (=2 dagen) meestal rijveilig is. De studie van Ramaekers et al (1998) beschrijft echter, zoals eerder benoemd, een termijn van 15-18 uur na inname. Op basis van dit artikel en de berekende kinetiek heeft het GIC gekozen voor een middenweg van 24 uur na inname. Voor 30 mg zou op basis van de kinetiekberekening een termijn van 96 uur (=4 dagen) na inname nodig zijn. Dit komt echter niet overeen met de termijn van 14 uur na inname uit de studie van Theunissen EL et al (2013). Het GIC heeft daarom gekozen voor een middenweg van 48 uur na inname. Voor mirtazapine 7,5 mg wordt de termijn van 13 uur na inname uit de andere studies aangehouden. Voor 45 mg wordt geen advies uitgebracht, omdat het niet aannemelijk is een dergelijk hoge dosering off-label als slaapmedicatie wordt toegepast. Bij slaapproblemen zijn doseringen boven de 30 mg per dag namelijk minder geschikt, omdat de sedatieve werking dan vermindert door een relatieve toename van het noradrenerge effect (IM monografie mirtazapine 03-12-2018).

Verkeersdeelname advies

- Mirtazapine wordt geclassificeerd als een categorie III geneesmiddel
- Mirtazapine ≤ 30 mg wordt 13 uur na inname bij 7 dagen stabiel gebruik geclassificeerd als categorie I. Benadruk zeker bij depressieve patiënten om geen auto te rijden zolang bijwerkingen bestaan. Er zijn aanwijzingen dat bij depressieve patiënten een langere termijn nodig is.
- Bij een dosisverhoging na 7 dagen stabiel gebruik van de initiële dosering blijft mirtazapine geclassificeerd als een categorie I geneesmiddel. Wel is aan te raden om 24 uur te wachten met autorijden na dosisverhoging. Dosisverhoging tot en met 45 mg is beschreven.
- Mirtazapine t/m 7,5 mg (incidenteel gebruik) wordt na 13 uur geclassificeerd als categorie I
- Mirtazapine 15 mg (incidenteel gebruik) wordt na 24 uur geclassificeerd als categorie I
- Mirtazapine 30 mg (incidenteel gebruik) wordt na 48 uur geclassificeerd als categorie I

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing KNMP Genees-middel Informatie Centrum	Ja	Ja	III	10-09-2018