

Verkeersdeelname: Clomipramine

Afkorting:

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 clomipramine ingedeeld in categorie II op basis van de beschikbare literatuur en de indeling van DRUID. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van 0,5 – 0,8 promille.

Het advies luidt om in de eerste week van het gebruik van clomipramine geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen. De adviesdosering van clomipramine kent een breed bereik (te starten met 2dd 25 mg en te verhogen tot 250 mg per dag) en deze wordt in de (begin)periode van de behandeling verhoogd tot de effectieve dosering (1). Daarom wordt specifiek in het advies opgenomen ook na elke dosisverhoging een week geen deel te nemen aan het verkeer.

In het advies wordt geen onderscheid gemaakt tussen de gewone formulering van clomipramine en de variant met vertraagde afgifte, omdat er geen reden lijkt te zijn om een ander advies te geven met betrekking tot deelname aan het verkeer.

In het advies wordt ook een advies voor incidenteel gebruik opgenomen, aangezien clomipramine zo nodig gebruikt kan worden bij de indicatie 'premature ejaculatie' (1). Hierbij luidt het advies om 24 uur geen deel te nemen aan het verkeer, naar analogie van het advies van DRUID.

1. Informatorium Medicamentorum (IM) clomipramine geraadpleegd op 12-06-2024.

Categorie indeling

DRUID heeft clomipramine ingedeeld in categorie II en adviseert de eerste paar weken van het gebruik geen deel te nemen aan het verkeer.

Eerste week niet deelnemen aan het verkeer

Voor clomipramine zijn geen (rij)studies beschikbaar naar de invloed op de rijvaardigheid na een aantal dagen of weken gebruik.

In de review van Ramaekers (2003) zijn wel meerdere andere TCA's onderzocht op de invloed op de rijvaardigheid. De review van Ramaekers concludeert dat de invloed op de rijvaardigheid na een week gebruik van een sederend TCA gelijk is aan placebo (2).

Uit de review van Ramaekers blijkt een sterke correlatie tussen de ervaren bijwerking slaperigheid overdag en een toename in SDLP tijdens de rijtest op de weg (2).

In het Informatorium Medicamentorum staat beschreven dat sedatie vooral optreedt bij amitriptyline en doxepine en veroorzaakt wordt door blokkade van 5-HT₂-receptor, H₁-blokkade en α ₁-blokkade (1). Clomipramine geeft van de genoemde receptoren alleen een matig-sterke blokkade van de α ₁-receptor. De overige twee genoemde receptoren worden in lage mate bezet (Derijks 2010) (3). Clomipramine lijkt daarmee een minder sederend antidepressivum dan de onderzochte antidepressiva in de review van Ramaekers (2). Om deze reden wordt in het advies om een week geen deel te nemen aan het verkeer aangehouden.

2. 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.
3. Derijks et al. Farmacologische profielen van antidepressiva. PW Wetenschappelijk Platform. 2010; 4(5): 79-98.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/kinetiek

Clomipramine 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.

Sedatie komt vooral voor bij stoffen met een sterke antihistaminerge of α 1-receptorblokkerende werking. Ook blokkade van serotonine-5HT₂-receptoren kan sufheid en slaperigheid veroorzaken.

De C_{max} van het gewone preparaat wordt binnen 4,4-5,2 uur bereikt en die van het preparaat met gereguleerde afgifte binnen 7,2-10,8 uur.

Clomipramine wordt voornamelijk door CYP2C19 en in mindere mate door CYP3A4 en CYP1A2 gedeeltelijk omgezet in het actieve N-desmethylclomipramine. Clomipramine en N-desmethylclomipramine worden voornamelijk door CYP2D6 omgezet in inactieve hydroxymetabolieten en verder gegluconideerd.

De eliminatiehalfwaardetijd van clomipramine is 12-36 uur (gemiddeld 21 uur) en die van N-desmethylclomipramine gemiddeld 36 uur.

Clomipramine wordt ook off-label toegepast bij de indicatie 'premature ejaculatie' in een lage dosering 3-6 uur voor de seksuele activiteit (1).

1. Informatorium Medicamentorum (IM) clomipramine geraadpleegd op 12-06-2024.

Acuut effect/duur van het effect

Uit de studie van Barbone (1998) blijkt bij langdurig gebruik van TCA's geen verhoogd risico op het veroorzaken van een ongeluk (4).

4. 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.

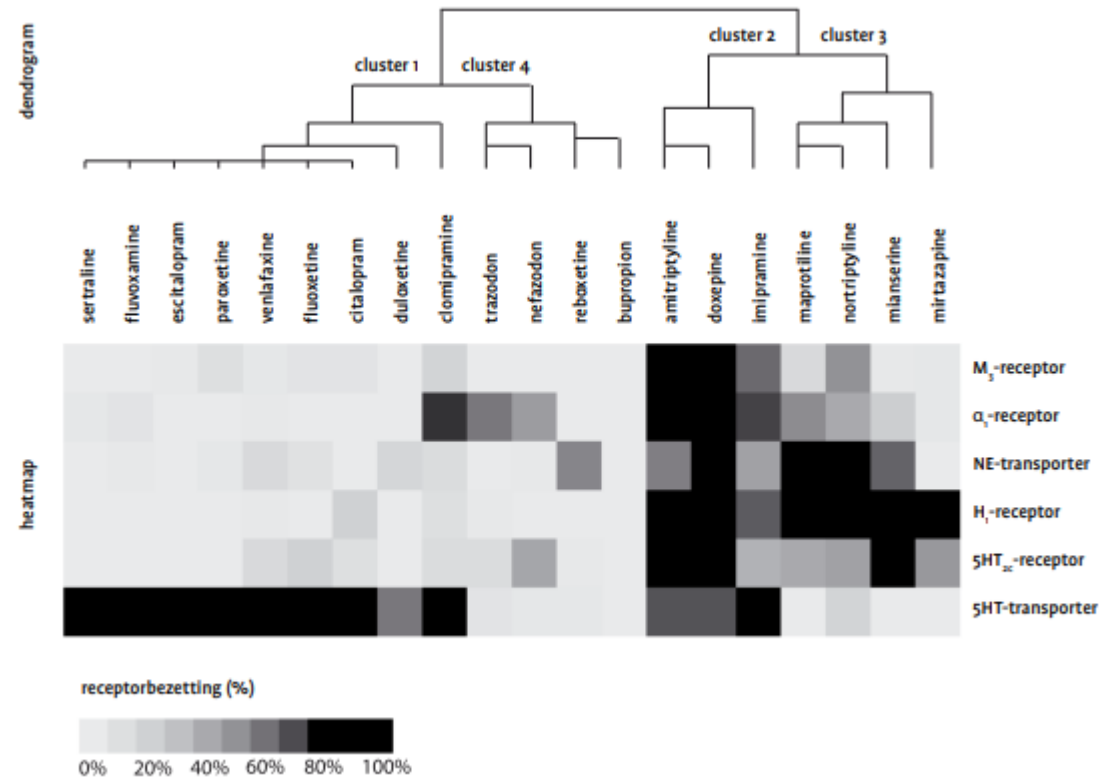
DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer gedurende de eerste paar weken van de behandeling of tot het volgende consult. Wanneer clomipramine kortdurend wordt gebruikt, wordt ook geadviseerd geen deel te nemen aan het verkeer omdat de rijvaardigheid gedurende ongeveer 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
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. clomipramine <u>Moment van meting</u> Na een verkeersongeluk is bekeken welke medicatie de bestuurder gebruikte op het moment van het ongeluk.	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 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 α₁-receptoren. Daarnaast kan blokkade van serotonine-5HT₂-receptoren ook leiden tot slaperigheid en verminderde alertheid.
).

Clomipramine geeft een matig- sterke bezetting van de α₁-receptor en de 5HT-transporter wordt sterk geblokkeerd.

		Hieruit kan worden geconcludeerd dat clomipramine farmacologisch gezien aanleiding geeft tot sederende bijwerkingen, maar zeker niet zeer sterk zoals andere TCA's..
--	--	--

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID heeft clomipramine ingedeeld in categorie II. 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 for the first few weeks of treatment or 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, advise your patient not to drive because his/her driving skills are still impaired for approximately 24 hours.

SPC Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC clomipramine tabletten 10mg, 25mg en retard 75 mg, 05-06-2018.	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Clomipramine heeft een matige invloed op de bekwaamheid om motorvoertuigen te besturen of machines te bedienen. Clomipramine HCl Sandoz kan de volgende verschijnselen geven: visusstoornissen en andere aan het zenuwstelsel gerelateerde of psychische aandoeningen zoals slaperigheid, aandachtsstoornis, verwarring, desoriëntatie, verergering van depressie, delirium enz. (zie rubriek 4.8). Personen, die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurend goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten worden gewaarschuwd, dat hun capaciteiten nadelig beïnvloed kunnen worden. Patiënten moeten ook gewaarschuwd worden voor het gebruik van alcohol en andere geneesmiddelen welke de bijwerkingen kunnen versterken (zie rubriek 4.5). Relevante bijwerkingen Zeer vaak: wazig zien, duizeligheid, tremor, slaperigheid, myoclonus. Vaak: hypertonie Soms: convulsies. De bijwerkingen zijn niet altijd gecorreleerd aan de plasmaspiegels van het geneesmiddel of de dosis. Het is vaak moeilijk bijwerkingen te onderscheiden van symptomen van depressie zoals vermoeidheid, slaapstoornissen, agitatie, angst, constipatie of droge mond.

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