

**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);

DSST = digit symbol substitution test

SSRI = serotonine heropname remmer

Datum literatuursearch: 29-09-2021

**CONCLUSIE**

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft fluoxetine ingedeeld in categorie I vanwege het ontbreken van een effect in de on-the-road test met 20 mg fluoxetine van Ramaekers et al 1995 (zie review Verster 2005). Doseringen boven de 40 mg zijn onderzocht in 2 studies. Het DRUID advies hanteert geen dosisgrens. Mogelijk komt dit doordat de onderliggende studies van het DRUID advies beiden alleen een dosis van 20 mg onderzocht hebben.

**OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN**

Fluoxetine is een potente serotonine heropname remmer (SSRI). Fluoxetine heeft een lange halfwaardetijd van 1 tot 3 dagen na eenmalige inname. Bij chronische inname is de halfwaardetijd verlengd naar 4 tot 6 dagen. De actieve metabooliet norfluoxetine heeft een halfwaardetijd van gemiddeld 9,3 dagen bij chronisch gebruik.

In de huidige search kwam naast Mendhe 2017 en Wilson 2002 ook een oude studie van Hindmarch (1988)<sup>1</sup> naar voren. In deze studie werd fluoxetine 40 mg gegeven aan 8 gezonde vrijwilligers, waarna een aantal testen vergelijkbaar met een rijnsimulator en de critical flicker fusion test werden afgenomen 1,5 uur en 4 uur na inname. Op geen van de uitkomstmaten werd verschil gevonden tussen fluoxetine en placebo. De Cmax van fluoxetine is echter 6-8 uur na inname, dus waarschijnlijk zijn de metingen te vroeg uitgevoerd.

<sup>1</sup>Hindmarch I. A pharmacological profile of fluoxetine and other antidepressants on aspects of skilled performance and car handling ability. British Journal of Psychiatry 1988;153:99-104.

**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                                                                                                                                                          | Bewijs                                                                                                                                                         | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mendhe PP et al. Comparison of effect of antidepressants on psychomotor functions. Comparison of effect of antidepressants on psychomotor functions. Indian J | <b>Deelnemers</b><br>n = 32 patiënten met depressie<br><br><b>Doseringen</b><br>Fluoxetine 40 mg 1x per dag, chronisch gebruik<br><br><b>Moment van meting</b> | <b>Resultaten</b><br><br><b>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reactietijd en psychomotorische functies: choice reaction time en DSST, six letter cancellation, hand steadiness. Bij alle testen had fluoxetine een negatieve invloed na 1 maand en na 3 maanden ten opzichte van sertraline en desvenlafaxine.</li></ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Psychol Med 2017;39:69-75.</p> <p><b>Prospectieve studie met interventie. Vergelijking met desvenlafaxine 50 mg en sertraline 50 mg.</b></p> <p><b>NIEUW</b></p>                                                                                                                                                                 | <p>Na 1 maand en na 3 maanden fluoxetine</p>                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensorisch perceptuele functies: de critical flicker fusion threshold (CFF). Fluoxetine had een negatieve invloed op CFF na 1 maand en na 3 maanden ten opzichte van sertraline en desvenlafaxine.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen aandacht en informatieverwerking, vigilantie, uitvoerende functies en subjectieve sedatie zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.</li> <li>• Dit is de enige studie met fluoxetine die is uitgevoerd bij depressieve patiënten. De dosis is hierbij ook hoger dan bij Wilson 2002 (20 mg) en Raemakers 1995 (20 mg).</li> <li>• Bij alle patiënten in de studie (behandeld met desvenlafaxine, sertraline of fluoxetine) was de behandeling effectief. De verslechtering bij fluoxetine is daardoor niet te verklaren aan de hand van resterende depressieve symptomen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Wilson SJ et al. Effects of 5 weeks of administration of fluoxetine and dothiepin in normal volunteers on sleep, daytime sedation, psychomotor performance and mood. Journal of psychopharmacology 2002; 16:321-31.</p> <p><b>Placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde cross-over studie</b></p> <p><b>NIEUW</b></p> | <p><b>Deelnemers</b><br/>n = 12 gezonde vrijwilligers</p> <p><b>Doseringen</b><br/>Fluoxetine 20 mg 1x per dag 5 weken lang</p> <p><b>Moment van meting</b><br/>10 dagen en 36 dagen na start fluoxetine</p> | <p><b>Resultaten</b></p> <p><b><i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reactietijd en psychomotoire functies: tracking task. Er was geen verschil in resultaten bij gebruik van fluoxetine of placebo.</li> <li>• Sensorisch perceptuele functies: saccadic eye movement. Peak velocity, peak deceleration and acceleration/deceleration ratio waren hoger na 36 dagen bij fluoxetine. De overige waarden verschilden niet. Dit kan geïnterpreteerd worden als een aanwijzing voor minder vermoeidheid bij fluoxetine gebruik ten opzichte van placebo.</li> </ul> <p>Rijsimulator: fluoxetine had geen invloed op de rijvaardigheid. De EEG die tijdens de rijsimulatie werd uitgevoerd gaf aan dat er hogere alertheid was bij fluoxetine gebruik ten opzichte van placebo.</p> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen aandacht en informatieverwerking, vigilantie, uitvoerende functies en subjectieve sedatie zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.</li> <li>• De rijsimulator was gevalideerd met cafeïne en chocolade (?), maar niet met andere geneesmiddelen of alcohol.</li> </ul> |

## Classificaties en literatuur uit beoordeling in 2007 plus het DRUID advies

| Bron                                                                                                                                                                                                    | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ref. 1</b><br>DRUID:<br>Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)                                                                        | <p>category I (minor influence on fitness to drive), [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]</p> <p>Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie.</p> <p>“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.).</p> <p>Advice your patient not to drive if he/she experiences side-effects that can impair his/her driving abilities.</p> <p>Advice your patient not to drive as long as side-effects persist.</p> <p>Advice your patient not to drink alcohol nor use any other psychoactive substance when taking this medication.”</p> <p>Het DRUID-advies is gebaseerd op Wilson et al 2002 en Taylor et al 2006 (niet opgenomen in deze risicoanalyse)</p> |
| <b>ref. 2</b><br>ICADTS:<br>Drug-list. 2007,<br>Summary Report:<br>Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2007.                                                       | <p>Categorie I:<br/>           Geen of weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.<br/>           Dit is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van &lt; 0.5 g/l (&lt; 0.5‰).</p> <p>Geldt voor de volgende dosering:<br/>           Fluoxetine 20 mg 1x per dag</p> <p>Let op:<br/>           De doseringen van ICADTS kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ref. 3</b><br>BIVV:<br>Brochure en literatuurstudie:<br>Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. 1999.                                                                                       | <p>Fluoxetine beïnvloedt de rijvaardigheid niet ernstig. Fluoxetine heeft bij depressieve patiënten geen invloed op de psychomotorische en cognitieve prestaties. Het BIVV deelt fluoxetine in categorie II.1 in.</p> <p>Categorie II.1 (BIVV):<br/>           Geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een lichte negatieve invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken.</p> <p>Algemeen advies bij SSRI's:<br/>           Eerste week niet autorijden, zodat de patiënt en zijn omgeving het sedatief effect van het geneesmiddel kunnen inschatten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ref. 3</b><br>Verster JC et al. Is it safe to drive a car when treated with anxiolytics? Evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. Current Psychiatry reviews 2005;1:215-225. | <p>Review:<br/>           In een studie (placebogecontroleerd, cross-over) werd 14,5 uur na inname van 20 mg fluoxetine voor de nacht een rijtest op de weg gedaan op dag 1, 8 en 22 van de behandeling. De rijvaardigheid was op geen van de testdagen significant verslechterd.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ref. 4</b><br>Barbone F et al.<br>Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. The Lancet 1998;352:1331-1336.                                                                      | <p>Studie met 1731 personen die betrokken zijn bij een ongeluk en tevens medicatie gebruikten. Hiervan gebruikten 84 personen een van de volgende SSRI's en SNRI's: citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodon, paroxetine, sertraline of venlafaxine. Het risico (odds ratio) op het krijgen van een ongeluk bij het gebruik van een SSRI of SNRI was 0,85 (95% BI: 0,55-1,33).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**SPC****Bron****Resultaten/ opmerkingen**

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Prozac (fluoxetine) 1-4-2013 | <p><b>4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen</b></p> <p>Prozac heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel is aangetoond dat fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen invloed uitoefent op de psychomotorische capaciteiten, kan elk psychoactief geneesmiddel afbreuk doen aan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden. Patiënten moet worden geadviseerd, het autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten te vermijden totdat ze er redelijk zeker van zijn dat hun prestaties niet worden beïnvloed.</p> <p><b>4.8 Bijwerkingen</b></p> <p>Zeer vaak: slapeloosheid</p> <p>Vaak: slaapstoornis</p> |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|            | Contra-indicatie | Actie | Categorie | Datum     |
|------------|------------------|-------|-----------|-----------|
| Beslissing | Ja               | Ja    | I         | 14-4-2022 |