

Verkeersdeelname: Imipramine

Afkorting:

BAC = bloed-alcohol concentratie

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 imipramine 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 de eerste week van het gebruik geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen. De dosering van imipramine wordt ingesteld op basis van het effect en/of van de plasmaconcentraties en deze wordt in de beginperiode van de behandeling frequent verhoogd. Daarom wordt specifiek in het advies opgenomen ook na elke dosisverhoging een week geen deel te nemen aan het verkeer (1).

Categorie indeling

DRUID heeft imipramine ingedeeld in categorie II. Uit de review van Ramaekers (2003) blijkt een significante negatieve invloed op de rijvaardigheid, gemeten in een rijtest op de weg 1,5 uur na inname van imipramine op dag één van de behandeling. De invloed is vergelijkbaar met de effecten van een BAC van net iets onder 0,8 promille (2).

Eerste week niet deelnemen aan het verkeer

Uit de review van Verster (2005) blijkt dat na een week gebruik van imipramine in een dosering 2dd50 mg door 24 gezonde vrijwilligers de gemiddelde toename in SDLP t.o.v. placebo 1,35 cm is. Dit is een significante toename in SDLP t.o.v. placebo Dit is vergelijkbaar met de effecten van een BAC < 0,5 promille (3).

In de review van Ramaekers (2003) zijn meerdere studies geïnccludeerd naar de invloed van sederende TCA's op de rijvaardigheid. Na een week gebruik bleek de invloed op de rijvaardigheid niet significant te zijn (2). Overigens is in deze review dezelfde studie met imipramine opgenomen als in de review van Verster, waar de invloed op de rijvaardigheid na een week gebruik wel als significant wordt aangemerkt.

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. Imipramine geeft van de genoemde receptoren een matig sterke bezetting van H₁-receptor en de α_1 -receptor, de 5HT-transporter wordt zeer sterk bezet (Derijks 2010). Imipramine lijkt daarmee een minder sederend antidepressivum dan sommige andere TCA's. 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).

1. Informatorium Medicamentorum (IM) imipramine geraadpleegd op 03-06-2024.
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.
3. 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.
4. Derijks et al. Farmacologische profielen van antidepressiva. PW Wetenschappelijk Platform. 2010; 4(5): 79-98.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/kinetiek

Imipramine 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-, $\alpha 1$ - en serotonine-2(5HT2)receptoren.

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

Voor imipramine is een duidelijke plasmaconcentratie-effect-relatie aangetoond. Bepalingen van de plasmaconcentratie worden uitgevoerd tijdens het instellen van de patiënt, bij geen of onvoldoende effect, ter bepaling van de laagst mogelijke effectieve dosis bij patiënten met een verhoogd risico op bijwerkingen (bijvoorbeeld ouderen), bij verslechterde nierfunctie of leverfunctie, bij te verwachten interacties en bij vermoeden van intoxicatie of therapie-ontrouw. Voor bepaling van de optimale dosis wordt ongeveer een week na starten van een dosis de plasmaconcentratie bepaald; na eventueel bijstellen van de dosis wordt de plasmaconcentratie opnieuw na een week bepaald.

De Cmax van imipramine wordt na ongeveer 3,5 uur bereikt en van de actieve metaboliet desipramine na ongeveer 5 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van imipramine varieert van 8 tot 20 uur en die van desipramine van 10 tot 35 uur.

1. Informatorium Medicamentorum (IM) imipramine geraadpleegd op 03-06-2024.

Acuut effect/duur van het effect

Uit de review van Verster (2005) blijkt de rijvaardigheid significant negatief beïnvloed te zijn 2,5 uur na inname van imipramine, op dag één, met een gemiddelde toename in SDLP van 3 cm t.o.v. placebo. Dit is vergelijkbaar met de effecten van een BAC van tussen 0,5 en 0,8 promille. Na een week was de rijvaardigheid nog steeds significant negatief beïnvloed, echter was de gemiddelde toename van de SDLP 1,35 cm, dit is vergelijkbaar met de effecten van een BAC < 0,5 promille (2). Uit de studie van Barbone (1998) blijkt bij langdurig gebruik van TCA's geen verhoogd risico op het veroorzaken van een ongeluk (5).

5. 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.

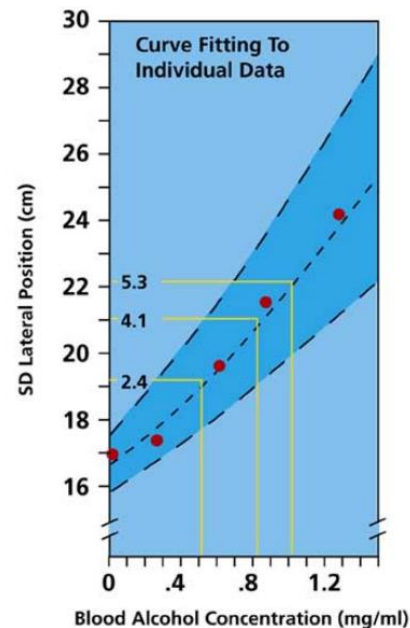
DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer gedurende de eerste paar weken van de behandeling of tot het volgende consult. Wanneer imipramine kortdurend wordt gebruikt, wordt ook geadviseerd geen deel te nemen aan het verkeer omdat de rijvaardigheid gedurende ongeveer 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
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. Review.	<u>Deelnemers</u> 24 gezonde vrijwilligers, waarvan 12 jonge volwassenen (gem leeftijd 28 jaar) en 12 ouderen (gem leeftijd 65 jaar oud). <u>Medicatie</u> 2dd 50 mg imipramine. <u>Moment van meting</u> Een on-the-road rijtest 2,5-3,5 uur na inname op dag 1 en dag 8.	Studieopzet Betreft een review waarin 14 placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies zijn opgenomen met on-the-road rijtests met deelnemers die anxiolytica gebruikten, waaronder imipramine. Voor imipramine is een studie geïncludeerd waarin de deelnemers 2dd 50 mg imipramine gebruikten. Op dag 1 en dag 8 is 2,5 tot 3,5 uur na inname van de medicatie een on-the-road rijtest afgenomen . Resultaten Op dag 1 had imipramine een significante invloed op de rijvaardigheid van de jonge volwassen deelnemers. In de groep oudere gezonde vrijwilligers had imipramine ook een negatieve invloed op de rijvaardigheid, deze verslechtering was echter niet-significant. Na 7 dagen inname van imipramine was de rijvaardigheid nog steeds significant verminderd, maar met een verlenging van de SDLP met 1,35 cm was deze minder uitgesproken dan na acute toediening. De auteurs hebben een grafiek opgenomen waarin de relatie tussen BAC en rijvaardigheid (in SDLP) is uitgezet. Hiermee kan een vergelijking worden gemaakt van het gemeten effect van imipramine op de rijvaardigheid en de correlerende BAC.



Conclusie van de auteur(s)

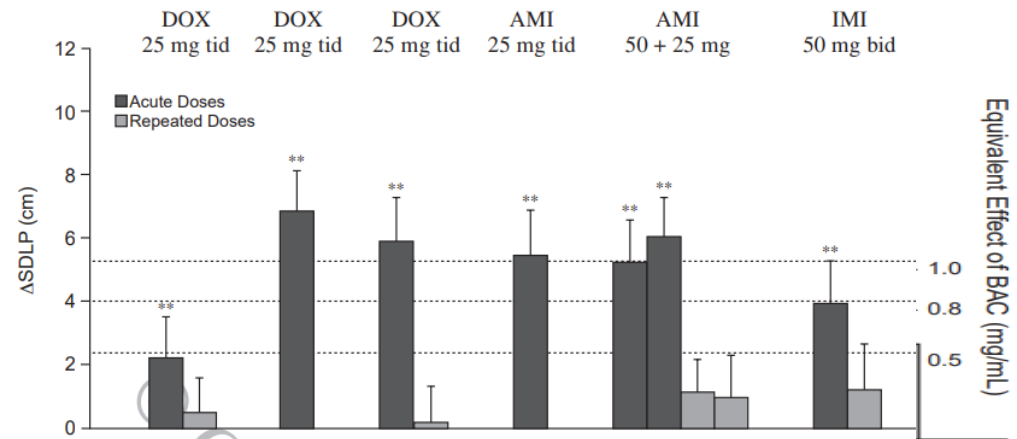
Imipramine heeft na eenmalige toediening dezelfde negatieve invloed op de rijvaardigheid als de benzodiazepineagonisten. Na een week gebruik is de negatieve invloed op de rijvaardigheid beperkt.

De meeste geïnccludeerde studies zijn uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. Mogelijk heeft de angst op zich een negatieve invloed op de rijvaardigheid en zou succesvolle behandeling van de angst de rijvaardigheid kunnen verbeteren. In tegenstelling tot gezonde vrijwilligers die enkel de bijwerkingen van de medicatie kunnen ervaren en geen effect.

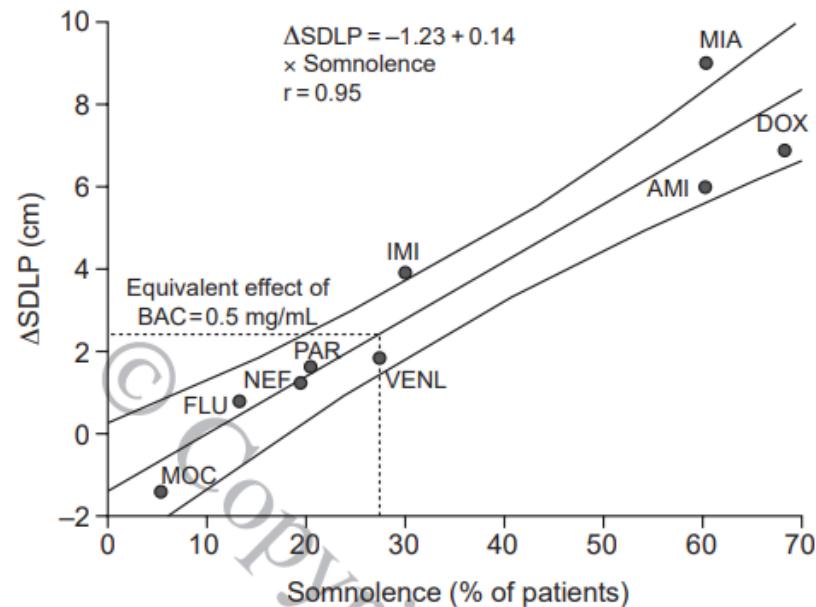
Opmerkingen KNMP

De dosering van imipramine is met 2dd 50 mg lager dan gebruikelijk in Nederland bij een depressie. In het IM staat beschreven dat bij een depressie gewoonlijk de dosis geleidelijk wordt verhoogd tot 150-200 mg per dag (1).

		De gemiddelde verlenging in SDLP op dag 1 na inname van imipramine is helaas niet weergegeven in deze review. Deze is nagezocht in de oorspronkelijke studie van Van Laar (1995): op dag 1 was de gemiddelde SDLP in de placebogroep 19 cm, in de imipramine groep (ouderen en jongvolwassenen samen) was de gemiddelde SDLP 21 cm. Bij de jongvolwassenen was de SDLP op dag 1 van inname van imipramine gemiddeld 22 cm, bij de ouderen 20 cm. Wanneer dit wordt vertaald naar de effecten van een BAC (volgens bovenstaande figuur) : - jongvolwassenen = SDLP 22 cm = ongeveer 1,0 promille - ouderen = SDLP 20 cm = ongeveer 0,7 promille - resultaten samen = SDLP 21 cm = ongeveer 0,8 promille <i>van Laar MW, van Willigenburg AP, Volkerts ER. Acute and subchronic effects of nefazodone and imipramine on highway driving, cognitive functions, and daytime sleepiness in healthy adult and elderly subjects. J Clin Psychopharmacol. 1995 Feb;15(1):30-40.</i> De studie van Van Laar etc al (1995) is ook de enige studie met imipramine die is geïnccludeerd in de review van Ramaekers.
Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. J Clin Psychiatry. 2003 Jan;64(1):20-9. Review.	<u>Deelnemers</u> Eén geïnccludeerde studie met imipramine (n=24), waarvan 12 ouderen en 12 middle-aged deelnemers. <u>Medicatie</u> Imipramine 2dd 50 mg. <u>Moment van meting</u> Op dag één en na een week behandeling werd een on-the-road 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 één studie met imipramine. In deze studies zijn 24 deelnemers geïnccludeerd die 2dd 50 mg imipramine kregen gedurende minstens een week. Op dag één (1,5 uur na inname van de dosis) en na een week behandeling (1,5 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 imipramine significant en net iets kleiner dan de invloed op de rijvaardigheid van een BAC van 0,8 mg/ml ($p \leq 0,01$). De rijvaardigheid was na een week inname van imipramine niet significant beïnvloed t.o.v. placebo. Zie figuur hieronder voor de resultaten (waarbij IMI = imipramine):



Antidepressiva die veel slaperigheid overdag geven als bijwerking, zijn geassocieerd met ernstige verminderde rijvaardigheid. Er bleek dus een sterke correlatie tussen slaperigheid en verlenging van SDLP. 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 imipramine was dat niet zichtbaar, omdat enkel een studie met meerdere doses verdeeld over de dag was geïnccludeerd.

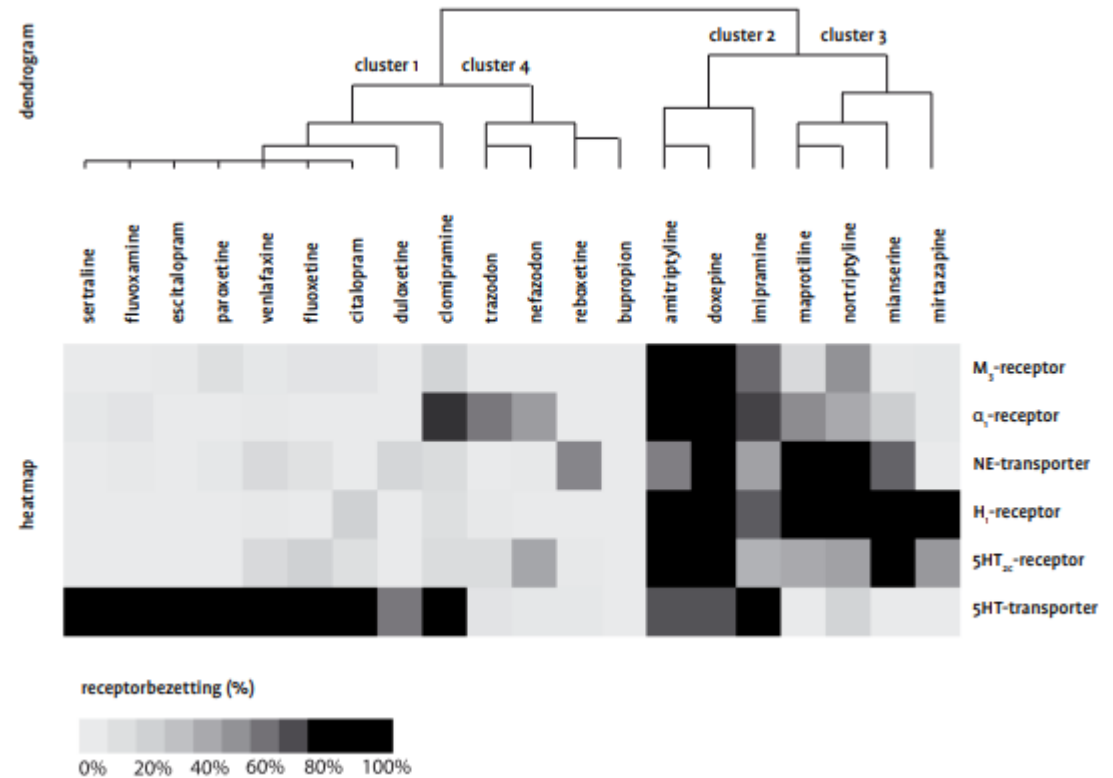
Conclusie van de auteur(s)

Sederende antidepressiva (waaronder imipramine) 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.

Opmerkingen KNMP

De studie van Van Laar et al (1995) is ook de enige studie met imipramine die is geïnccludeerd in de review van Verster (2005).

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. imipramine. <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. (1).

Imipramine geeft een matig sterke bezetting van H₁-receptor en de α₁-receptor, de 5HT-transporter wordt zeer sterk bezet.

Hieruit kan worden geconcludeerd dat imipramine 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 imipramine 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, advice your patient not to drive because his/her driving skills are still impaired for approximately 24 hours.

SPC Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC imipramine tabletten CF 25mg, 31-08-2021	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortduring goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen moeten worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze beïnvloed worden door sedatie. Imipramine beïnvloedt de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen negatief. Relevante bijwerkingen Frequentie onbekend: fijne tremor, vermoeidheid, slaperigheid, slaapstoornissen, duizeligheid, epileptische aanvallen, zwakte, wazig zien.

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