

Verkeersdeelname: Nortriptyline

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).

Datum literatuursearch: 14-05-2024

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft nortriptyline ingedeeld in categorie II op basis van onder andere 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 geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen. De adviesdosering van nortriptyline bij depressie kent een breed bereik (te starten met 25-50 mg per dag en elke 2 dagen te verhogen tot maximaal 150 mg tot 250 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 voor het slapengaan in te nemen, indien mogelijk.

Categorie indeling

DRUID heeft nortriptyline ingedeeld in categorie II. Er zijn geen (rij)studies beschikbaar naar de directe invloed van nortriptyline op de rijvaardigheid. Daarom is het advies van DRUID overgenomen.

Eerste week niet deelnemen aan het verkeer

Naar de invloed van nortriptyline op de rijvaardigheid na een aantal dagen of weken gebruik, zijn geen (rij)studies beschikbaar. 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 (1).

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 (1).

In de SmPC van nortriptyline staat vermeld dat nortriptyline niet een bijzonder sederend middel is. Ook 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 (2). Nortriptyline geeft van de genoemde receptoren alleen een sterke blokkade van de H₁-receptor. De overige twee genoemde receptoren worden in lage mate bezet (3). Nortriptyline lijkt daarmee een minder sederend antidepressivum dan de onderzochte antidepressiva in de review van Ramaekers (1). Om deze reden wordt in het advies om een week geen deel te nemen aan het verkeer aangehouden.

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. PMID: 12590619.
2. Informatorium Medicamentorum (IM) nortriptyline geraadpleegd op 04-07-2024.
3. Derijks et al. Farmacologische profielen van antidepressiva. PW Wetenschappelijk Platform. 2010; 4(5): 79-98.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/kinetiek

Nortriptyline 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 Cmax wordt na ongeveer 5 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt binnen 1 week bereikt. De biologische beschikbaarheid bedraagt ong. 51%.

Nortriptyline wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 tot 10-hydroxynortriptyline (vooral de trans-vorm) en in mindere mate door CYP2D6 en CYP2C19 tot N-desmethylnortriptyline. Deze metabolieten zijn actief, maar minder potent dan nortriptyline. Ook worden geconjugeerde metabolieten gevormd.

De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 26 uur (16-38 uur) en is verlengd bij ouderen.

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

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 (2).

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.

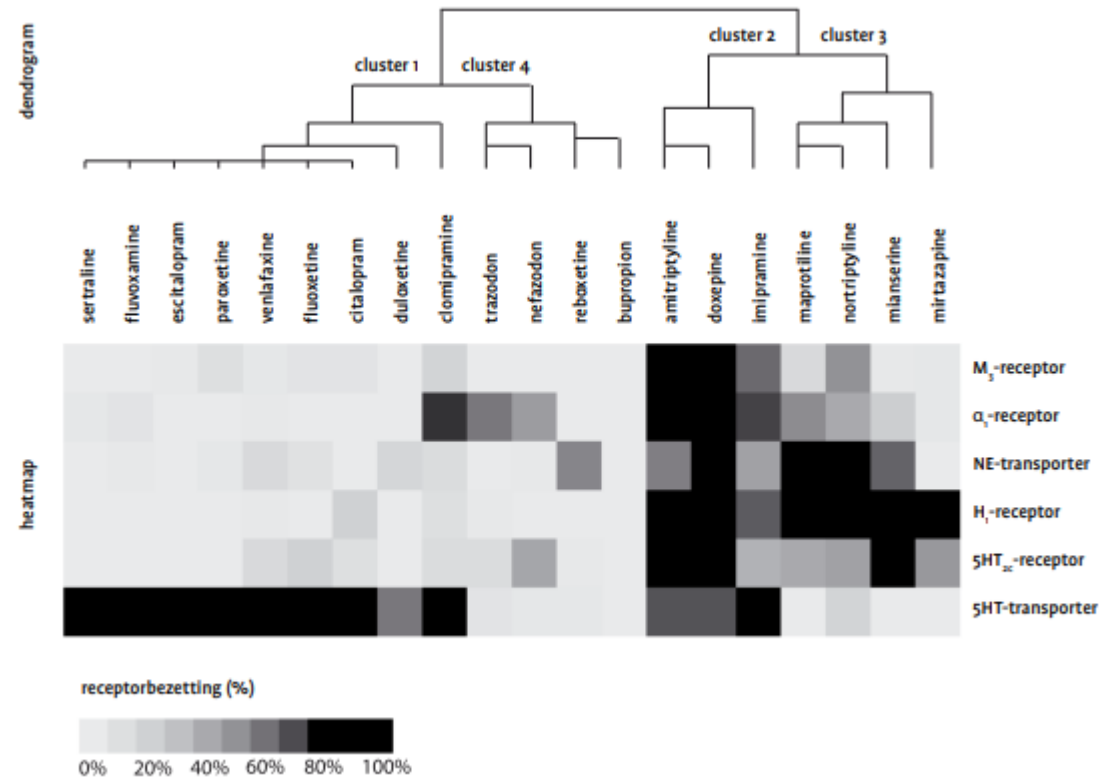
DRUID (informatie voor de patiënt) adviseert geen deel te nemen aan het verkeer in de eerste weken van het gebruik of tot het volgende consult met de behandelend arts. Wanneer nortriptyline kortdurend wordt gebruikt, wordt ook geadviseerd geen deel te nemen aan het verkeer omdat de rijvaardigheid gedurende 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. nortriptyline. <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).

Nortriptyline geeft een zeer sterke bezetting van H₁-receptor, de α₁-receptor en de 5HT₂ receptor worden matig geblokkeerd.

Hieruit kan worden geconcludeerd dat nortriptyline 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 nortriptyline 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 Nortrilen ® tabletten 50 mg, 26-03-2024.	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Nortriptyline is niet een bijzonder sederend geneesmiddel. Patiënten die worden behandeld met psychotrope geneesmiddelen kunnen een verslechtering in waakzaamheid en aandacht verwachten en dienen te worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed. Relevante bijwerkingen Nortriptyline kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als andere tricyclische antidepressiva Zeer vaak (>10% van de gebruikers): tremor, duizeligheid, accommodatieafwijking. Vaak (1-10% van de gebruikers): stoornissen van aandacht. Soms (0,1-1% van de gebruikers): convulsie.

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