

Verkeersdeelname: Dosulepine

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 dosulepine ingedeeld in categorie III op basis van het advies van DRUID. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van > 0,8 promille.

Het advies luidt om bij gebruik van een dagdosering t/m 75 mg de eerste week geen deel te nemen aan het verkeer. En daarna pas als de rijgevaarlijke bijwerkingen zijn verdwenen. Bij doseringen hoger dan 75 mg per dag wordt deelname aan het verkeer ontraden. Het CBR kan een rijbewijs verstrekken bij gebruik van dosulepine in een dagdosering van meer dan 75 mg bij aaneengesloten gebruik langer dan drie maanden in een gelijkblijvende dosis (Werkgroep Verkeersdeelname 2024-nov).

De dosering van dosulepine wordt in de (begin)periode van de behandeling verhoogd op geleide van het effect. Daarom wordt specifiek in het advies opgenomen ook na elke dosisverhoging een week geen deel te nemen aan het verkeer.

Categorie-indeling

DRUID heeft dosulepine ingedeeld in categorie III. Er zijn geen andere studies beschikbaar naar de acute effecten van dosulepine op de rijvaardigheid. In de review van Ramaekers (2003) is één studie met dosulepine opgenomen, daarin is echter na 16 uur na inname de invloed op de rijvaardigheid gemeten (1).

t/m 75 mg de eerste week niet deelnemen aan het verkeer

In de review van Ramaekers (2003), waarin meerdere studies met on-the-road rijtests zijn opgenomen, werd gekeken naar de invloed van sederende tricyclische antidepressiva (TCA's) op de rijvaardigheid. Eén van de geïnccludeerde studies was een gerandomiseerde klinische trial (RCT) met 18 deelnemers die dosulepine gebruikten (≤ 75 mg per dag). Na een week bleek de invloed van dosulepine op de rijvaardigheid vergelijkbaar te zijn met, of zelfs positiever te zijn dan placebo. Dezelfde invloed op de rijvaardigheid werd gezien bij rijtests op de weg op dag 22 (1).

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.

Dosering boven 75 mg per dag = geen deelname aan het verkeer

Voor doseringen hoger dan 75 mg per dag geldt het advies geen deel te nemen aan het verkeer. Er zijn geen (rij)studies beschikbaar met doseringen dosulepine hoger dan 75 mg om te kunnen onderbouwen dat na een stabiele periode van gebruik de negatieve invloed op de rijvaardigheid verdwenen is. Dosulepine heeft een zeer vergelijkbaar receptorprofiel als amitriptyline, ook de farmacokinetiek komt overeen. Voor amitriptyline blijkt uit de studie van Iwamoto (2008) een significante lineaire correlatie tussen de hoogte van de plasmaconcentratie van amitriptyline en de mate van verandering in SDLP (2). Voor amitriptyline is een advies opgenomen dat bij dagdoseringen hoger dan 75 mg deelname aan het verkeer wordt ontraden. Dit advies is ook overgenomen bij dosulepine.

2. Iwamoto K, Kawamura Y, Takahashi M, Uchiyama Y, Ebe K, Yoshida K, Iidaka T, Noda Y, Ozaki N. Plasma amitriptyline level after acute administration, and driving performance in healthy volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Oct;62(5):610-6.

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. Amitriptyline blokkeert de genoemde receptoren allemaal zeer sterk (Derijks 2010) (5). Amitriptyline lijkt daarmee een sterk sederend TCA. 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).

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/kinetiek

Dosulepine 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 dosulepine wordt binnen 2-4 uur bereikt. Het wordt tijdens de eerste passage in de lever omgezet tot de actieve metaboliet desmethyldosulepine (northiaden), en wordt tevens omgezet door S-oxidatie en glucuronidering.

Wordt hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden, en voor een klein deel met de feces. De eliminatiehalfwaardetijd van dosulepine is 14-24 uur, van desmethyldosulepine 35-50 uur. Bij ouderen is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd.

De dosering is aanvankelijk 75 mg per dag in 3 doses of in 1 dosis 's avonds, in 2 weken de dosering opbouwen tot 150 mg per dag in 3 doses of in 1 dosis 's avonds, zo nodig verder verhogen tot max. 225 mg per dag in 2 doses waarvan 's morgens 75 mg en 's avonds 150 mg (2).

3. Informatorium Medicamentorum (IM) dosulepine 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 (3).

Ook uit een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 18 gezonde vrijwilligers bleek de rijvaardigheid na een week inname van dosulepine niet significant beïnvloed t.o.v. placebo. Dit is onderzocht middels een on-the-road rijtest (1).

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 tot het volgende consult met de arts. De patiënt dient geïnformeerd te worden dat de medicatie een effect heeft op de reactietijd en dat de medicatie bijwerkingen kan geven die een negatieve invloed op de rijvaardigheid hebben.

Wanneer dosulepine 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																		
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. <i>Alleen abstract beschikbaar.</i>	<u>Deelnemers</u> 18 gezonde vrijwilligers. <u>Medicatie</u> Dosulepine 1dd 75 mg AN gedurende 1 week en 1dd 150 mg AN gedurende 2 weken. <u>Moment van meting</u> Een rijtest op de weg 16 uur na inname van de medicatie op dag 1, dag 8 en dag 22.	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 dosulepine in één geïnccludeerde placebogecontroleerde studie. Deelnemers aan deze studie waren 18 gezonde vrijwilligers. Op dag één, dag acht en dag 22 is 16 uur na inname een on-the-road rijtest afgenomen. Resultaten Op dag één waren de veranderingen in SDLP na inname van dosulepine niet significant. De gemiddelde verandering in SDLP t.o.v. placebo was kleiner dan de invloed van een BAC < 0,5 promille. Wel toonden een aantal testresultaten op dag één een groter effect dan de invloed van een BAC van 0,5 promille. De rijvaardigheid werd na een week inname en na drie weken inname van dosulepine niet significant beïnvloed t.o.v. placebo, zelfs iets verbeterd. Zie figuur hieronder voor de resultaten (dosulepine = dothiepin = DOT): <table border="1"> <caption>Estimated data from the bar chart</caption> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>Dose Type</th> <th>ΔSDLP (cm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">MIR</td> <td>Acute Doses</td> <td>~2.2*</td> </tr> <tr> <td>Repeated Doses</td> <td>~1.8*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MIA</td> <td>Acute Doses</td> <td>~1.2</td> </tr> <tr> <td>Repeated Doses</td> <td>~0.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DOT</td> <td>Acute Doses</td> <td>~1.5</td> </tr> <tr> <td>Repeated Doses</td> <td>~-0.5</td> </tr> </tbody> </table>	Condition	Dose Type	ΔSDLP (cm)	MIR	Acute Doses	~2.2*	Repeated Doses	~1.8*	MIA	Acute Doses	~1.2	Repeated Doses	~0.8	DOT	Acute Doses	~1.5	Repeated Doses	~-0.5
Condition	Dose Type	ΔSDLP (cm)																		
MIR	Acute Doses	~2.2*																		
	Repeated Doses	~1.8*																		
MIA	Acute Doses	~1.2																		
	Repeated Doses	~0.8																		
DOT	Acute Doses	~1.5																		
	Repeated Doses	~-0.5																		

		Conclusie van de auteur(s) Een avonddosering van sederende antidepressiva (waaronder dothiepine) geeft klachten van slaperigheid bij veel mensen. De invloed op de rijvaardigheid overdag is mild en onder de drempel van klinisch relevant wanneer de rijvaardigheid de volgende dag wordt getest.
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. dosulepine <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.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID heeft dosulepine ingedeeld in categorie III. 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 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 Prothiaden tabletten, 18-10-2018	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Een beïnvloeding is niet geheel uitgesloten, aangezien sedatie kan optreden. Relevante bijwerkingen Frequentie onbekend: tremor, slaperigheid, convulsies, sufheid, sedatie.

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