Verkeersdeelname: Doxylamine 7380

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: 3-10-21

CONCLUSIE
KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft doxylamine ingedeeld in categorie III op basis van de gemelde bijwerkingen en de farmacologie. Categorie III is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van > 0,8 promille.
Het is niet bekend of er bij langer gebruik gewenning optreedt.
Na eenmalige inname, of na stoppen met het gebruik moet de patiënt 3 dagen wachten voor hij of zij aan het verkeer deelneemt.

OVERWEGINGEN
Sterkte van het acute effect
Voor doxylamine hebben wij geen rijvaardigheidsonderzoeken of laboratoriumtest voor psychomotore functies gevonden. De indeling en het advies zijn daarom gebaseerd op de farmacologie, farmacokinetiek en de frequentie van de gemelde bijwerkingen.
Doxylamine passeert de bloed-hersenbarrière en bindt selectief en reversibel aan H1-receptoren in het CZS. Tevens is het een niet-specifieke antagonist die andere receptoren kan blokkeren, zoals centrale of perifere muscarine-receptoren.
Binding aan H1-receptoren en leidt over het algemeen tot sterke sedatie. Ook blokkade van bepaalde muscarinereceptoren kan daartoe leiden. Het is niet bekend welke muscarinereceptoren worden geblokkeerd.
De fabrikant van Xoncvea geeft aan dat het een ‘matig tot grote invloed’ kan hebben op de rijvaardigheid. De fabrikant van Nuperal noemt het ‘grote invloed’. De bijwerkingen in beide SPC’s melden dat slaperigheid vaak voorkomt (Nuperal zeg 1-10%, Xoncvea zet > 10%).

Gewenning na chronisch gebruik
Het is niet bekend of gebruikers aan het sederende effect van dit antihistaminicum zullen wennen. Daarom wordt autorijden gedurende het hele gebruik ontraden.

Tijd na inname/tijd na stoppen
De eliminatiehalfwaardetijd van doxylamine is 12,5 uur. Vanaf de Cmax is na 4 keer de halfwaardetijd (dus na ca 60 uur) theoretisch nog 6% van de C-max in het lichaam aanwezig. We denken niet dat daar nog een ernstig effect van te verwachten is. Bij gebrek aan bewijs wordt daarom aangegeven na inname 3 dagen te wachten met autorijden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

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]

In EMA-richtlijnen voor de SmPC

4.7 Effects on ability to drive and use machines

On the basis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, reported adverse reactions and/or specific studies in a relevant target population addressing the performance related to driving and road safety or using machines, specify whether the medicinal product has

a) no or negligible influence
b) minor influence,
c) moderate influence or
d) major influence on these abilities.

Other important factors that affect the ability to drive and use machines should be considered if known, e.g. duration of the impairing effect and the development of tolerance or adverse reactions with continued use.

STUDIES

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Er zijn geen publicaties naar de invloed van doxylamine op vaardigheden nodig in het verkeer.		

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn + datum	
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	category III (severe influence on fitness to drive). [NL: ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] Advise the patient not to drive until the next visit after start of treatment and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights)
EMA-classificatie	De in de SPC van Xoncvea gebruikte terminologie ‘matige invloed’ zal overeenkomen met categorie c/d. De in de SPC van Nuperal gebruikte terminologie ‘grote invloed’ zal overeenkomen met categorie d.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen

SPC Xonvea (10 mg doxylaminesuccinaat en 10 mg pyridoxine-hydrochloride) 22-03-21	**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen** **Xonvea heeft een** matige tot grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vrouwen moeten tijdens het gebruik van Xonvea het uitvoeren van activiteiten vermijden die volledige mentale alertheid vereisen, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van zware machines, totdat hun zorgverlener hier toestemming voor geeft. **4.8 Bijwerkingen** [van belang bij verkeersdeelname] >10% slaperigheid 1-10% duizeligheid, vermoeidheid Niet bekend: wazig zien, zichtstoornissen, vertigo **5.1 Werkingsmechanisme** Xonvea biedt de werking van twee niet-verwante verbindingen. Doxylaminesuccinaat (een antihistaminicum) en pyridoxinehydrochloride (vitamine B6) hebben een anti-misselijkheid en anti-emetische werking. Doxylaminesuccinaat, een ethanolamine, is een eerste-generatie antihistamine. Het passeert de bloed-hersenbarrière en oefent een anti-emetische werking uit door selectief te binden aan H1-receptoren in de hersenen. **5.1 Farmacokinetische eigenschappen** Absorptie De Cmax van doxylamine en pyridoxine worden bereikt binnen respectievelijk 7,5 en 5,5 uur. Een toediening van meervoudige doses resulteerde in verhoogde concentraties van doxylamine, evenals verhogingen van de Cmaxen de AUC0-laatstevan de absorptie. De tijd om de maximale concentratie te bereiken wordt niet beïnvloed door meervoudige doses. De gemiddelde accumulatie-index is meer dan 1,0, wat erop wijst dat doxylamine zich ophoopt na meervoudige doses. Eliminatie De voornaamste metabolieten van doxylamine, N-desmethyl-doxylamine en N,N-didesmethyl-doxylamine worden door de nieren uitgescheiden. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van doxylamine en pyridoxine is respectievelijk 12,6 uur en 0,4 uur (zie tabel 5)
SPC Nuperal (10 mg doxylaminesuccinaat en 10 mg pyridoxine-hydrochloride) 22-03-21	**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen** Nuperal heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan slaperigheid en wazig zicht veroorzaken, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling. Daarom moeten patiënten vermijden deel te nemen aan activiteiten waarvoor volledige mentale alertheid vereist is, zoals autorijden of het gebruik van zware machines **4.8 Bijwerkingen** [van belang bij verkeersdeelname] 1-10% slaperigheid, wazig zien 0,1-1% verwarde staat, diplopie **5.1 Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten** Doxylamineis een ethanolaminederivaat, een eerste generatie antihistaminicum dat H1-receptoren concurrerend, omkeerbaar en niet-specifiek blokkeert. Het is ook een niet-specifieke antagonist die andere receptoren kan blokkeren, zoals centrale of perifere muscarinehoudende receptoren. De braakonderdrukkende werking van doxylamine is ook verwant met blokkering van de centrale cholinergische en H1-receptoren, hoewel het werkingsmechanisme onbekendis.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Onbekend/Ja	Ja	III	11-10-2021