

Afkortingen:

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: 22-2-2022

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft chloorpromazine ingedeeld in categorie III op basis van verslagen van experimenteel onderzoek, de farmacologie en vergelijking met andere antipsychotica. Categorie III is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van meer dan 0,8 promille.

Dit betekent dat verkeersdeelname niet wordt geadviseerd. Er is onvoldoende bekend of en wanneer er gewenning voor dit effect optreedt.

Na kortdurende gebruik is het advies een aantal dagen (maximaal 5) geen deel te nemen aan het verkeer.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Chloorpromazine wordt anno 2022 in Nederland niet meer gebruikt bij psychosen, maar alleen rectaal bij de kortdurende behandeling van misselijkheid en braken (50-100 mg 3-4 x per dag) en bij hardnekkige hik (25 mg 3-4 x per dag) (IM). Na rectale toediening wordt het middel goed geabsorbeerd.

De categorie (acuut effect)

Wij hebben één onderzoek gevonden waarbij het acute effect van chloorpromazine werd onderzocht in een rijssimulator (Mattila 1994). Hier waren voor chloorpromazine in de uren na inname (metingen 1 tot 6 uur) geen effecten te meten. In de laboratoriumtests waren wel effecten te zien (op de DSST en body sway), maar minder sterk dan bij zopiclon 7,5 mg.

Ook in 5 andere onderzoeken is met laboratoriumtests het effect van chloorpromazine op cognitieve en psychomotore functies gemeten. Danion (1992) onderzocht 12,5mg en 25 mg, Liljequist (1978) 25 mg, Hughes (1999) en McClelland (1990) 50 mg, Green (1996) 100 mg.

Het effect van chloorpromazine op psychomotore functies in de directe uren na inname, vergeleken met andere middelen:

- 12,5- 25 mg heeft een minder sterk effect dan 10 mg diazepam (Liljequist 1978) of 2,5 mg lorazepam (Danion 1992)
- 50 mg heeft een sterker effect dan sulpiride 400 mg of haloperidol 3 mg (Hughes 1999, McClelland 1990), maar minder sterk dan risperidon 2 mg en veel minder dan 7,5 mg zopiclon (Mattila 1994).
- 100 mg heeft een minder sterk effect dan 2 mg lorazepam en een vergelijkbaar effect van 0,5 mg en 1 mg lorazepam Green (1996).

Duur van het acute effect

De bovenstaande onderzoeken hebben in een periode gemeten van 1 tot 6 uur na inname. McClelland (1990) heeft ook het effect onderzocht 8, 24 en 48 uur na inname. Vanaf 8 uur na inname waren van 50 mg chloorpromazine op de toegepaste tests geen effecten meer te zien. Dit in tegenstelling tot sulpiride 400 mg dat 24 uur en 48 uur na inname nog statistisch significant effecten liet zien.

De halfwaardetijd van chloorpromazine is 16-37 uur, de steady state zal dus optreden na circa 5 dagen. Omdat eenmalig gebruik geen heel sterk effect lijkt te hebben, en dit effect niet lang lijkt voort te duren, is het advies om na eenmalig gebruik of gebruik gedurende maximaal 1 dag 24 uur na de laatste inname niet aan het verkeer deel te nemen. En a gebruik gedurende meerdere dagen dit

aantal dagen (maximaal 5- afhankelijk van de duur van het gebruik) geen deel te nemen aan het verkeer.

Subacuut gebruik

Er is weinig onderzoek naar het gebruik gedurende meerdere dagen of weken. Seppälä (1976) onderzocht bij gezonde vrijwilligers het effect na 1 en 2 weken gebruik van 3 maal daags 10 mg en 20 mg chloorpromazine en of alcohol dit effect kan versterken. In die dosering had chloorpromazine een lichte invloed op psychomotore functies, in elk geval nog na 1 week gebruik. Dit effect was nog duidelijker in combinatie met alcohol.

De halfwaardetijd van chloorpromazine is 16-37 uur, de steady state zal optreden na 3 tot 8 dagen. Hierdoor is er kans op accumulatie.

Chloorpromazine blijft ingedeeld in categorie III voor acuut en subacuut gebruik.

Wij adviseren om niet aan het verkeer deel te nemen. Ook niet in de lagere dosering die gebruikt wordt bij hardnekkige hik of misselijkheid.

Chronisch gebruik

Wij hebben geen onderzoeken gevonden waarbij is gekeken naar de effecten op functies van belang voor verkeersdeelname na meerdere weken gebruik van chloorpromazine.

Het advies blijft daarom om ook na meerdere keren gebruik niet aan het verkeer deel te nemen.

Aanvullende opmerkingen

Kinetiek: De plasmahalfwaardetijd bedraagt 16-37 uur. De werking begint na rectale toediening meestal vanaf 1 uur en houdt 3-4 uur aan (IM febr 22). Maximale plasmaconcentraties na orale toediening worden 2 tot 4 uur na inname bereikt. De werking begint na orale toediening binnen 30 tot 60 minuten en houdt 4-6 uur aan. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is 27-67% (IM 1994).

De dosering vroeger gebruikt bij schizofrene aandoeningen, is 25 tot 150 mg in 2 tot 3 doses. Dit is vergelijkbaar met de dosering bij misselijkheid en braken.

Dynamiek: Chloorpromazine blokkeert behalve D₂-receptoren ook H₂, alfa₁ en muscarinereceptoren en in mindere mate 5HT_{2A}-receptoren (Stahl 2021). Deze blokkades zullen verantwoordelijk zijn voor het sederende effect.

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
Mattila MJ et al. Suriclone enhances the actions of chlorpromazine on human psychomotor performance but not on memory or plasma prolactin in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:215-220.	Deelnemers 12 gezonde vrijwilligers Medicatie chloorpromazine 50 mg zopiclon 7,5 mg suriclone 0,4 mg	Studieopzet Cross-over-studieopzet. Gezonde vrijwilligers kregen oraai 7,5 mg zopiclon, 0,4 mg suriclone, 50 mg chloorpromazine, een combinatie van chloorpromazine met zopiclon of de combinatie met suriclone of placebo. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Rij-onderzoek in een rijsimulator. De eerste 2,5 minuten werd de 'tracking' bijgehouden, in de 2,5 minuten daarna moesten de proefpersonen snel reageren op auditieve en visuele signalen.

Randomized controlled trial	Moment van meting Baseline, 1,5 uur, 3,5 uur 6 uur na inname	• Reactietijd en psychomotore functies: gemeten met de digit symbol substitution test (DSST) en met een balanstest (body sway). • Sensorisch perceptuele functies : critical flicker fusion (CFF) • Subjectieve sedatie met een visueel analoge schaal (VAS) van Bond & Lader. Resultaten Chloorpromazine had geen statistisch significante invloed op de prestaties in de rijnsimulator. Dit in tegenstelling tot de prestaties onder invloed van zopiclon. Chloorpromazine veroorzaakte 3,5 uur na inname wel een significant verschil op de score van de DSST, net als zopiclon en suriclone. Ook was er in de uren na inname een toename van 20% op het 'zwaaien' bij de balanstest en gaf men aan zich suf, zwak en dromerig te voelen. Er was geen effect te zien op de CFF. Dit in tegenstelling tot zopiclon. De combinatie van chloorpromazine met zopiclon of suriclone zorgde voor een sterke potentiëring van de effecten. Opmerkingen KNMP Suriclone heeft een vergelijkbare structuur en werking als zopiclon. Het is niet op de markt beschikbaar.
Danion JM, Peretti S, Grangé D, Bilik M, Imbs JL, Singer L. Effects of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive skill learning in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl). 1992;108(3):345-51 Randomized controlled trial.	Deelnemers 72 gezonde mannen en vrouwen. Medicatie chloorpromazine 12,5 mg en 25 mg Lorazepam 2,5 mg Moment van meting 2 tot 4 uur na inname	Studieopzet Placebogecontroleerde studie met vier parallelle groepen van elk 18 deelnemers. De deelnemers werden na de tests aan de hand van hun placeboscores ingedeeld in 'snelle' en 'langzame' leersers. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Reactietijd en psychomotore functies: digit symbol substitution test (DSST). • Executieve functies. Tower of Toronto puzzel , rekentaak. • Subjectieve sedatie: werd gemeten met een visueel analoge schaal Resultaten Op de DSST en de rekentaak waren geen statistisch significant effecten te zien van geen van de doseringen. Onder invloed van lorazepam verminderde de score op de DSST en de rekentaak wel significant. De prestaties bij de Tower-of-Toronto-puzzel (aantal acties om de puzzel op te lossen) waren wel beïnvloed door chloorpromazine (beide doseringen). Er was veel minder sprake van een leereffect dan bij placebo of lorazepam, maar de snelheid van de acties was niet verminderd. Bij deze test verschilden de scores niet tussen de groepen met 12,5 en 25 mg chloorpromazine. Er was onder invloed van chloorpromazine wel een toename van subjectieve sedatie, maar deze was niet statistisch significant. Dit in tegenstelling tot de sedatie onder invloed van lorazepam.

		Opmerkingen KNMP Het onderzoek was vooral gericht op de invloed op het geheugen en op snelheid van leren van de taken.
Liljequist R, Linnoila M, Mattila MJ. Effect of diazepam and chlorpromazine on memory functions in man. Eur J Clin Pharmacol. 1978 Jul 30;13(5):339-43. Randomized controlled trial	Deelnemers 40 gezonde vrijwilligers Medicatie Chloorpromazine 25 mg Diazepam 10 mg Moment van meting 1 uur na eerste inname en na 2 ^e inname op 2 ^e dag	Studieopzet Het betroffen 2 aparte placebogecontroleerde cross-overstudies met elk 20 proefpersonen. De studie met chloorpromazine had 9 mannen en 11 vrouwen. De diazepamstudie 10 mannen en 10 vrouwen. De diazepam studie liep 14 dagen, de chloorpromazinestudie 4 dagen. 5 Deelnemers kregen op 2 opeenvolgende dagen chloorpromazine of diazepam, de overigen maar 1 dag. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Reactietijd en psychomotore functies: tracking test, choice reaction time. • Sensorisch perceptuele functies critical flicker fusion test (CFF).. • Subjectieve sedatie: men moest aangeven of men placebo of actieve medicatie dacht te hebben ontvangen. Resultaten Er waren geen effecten te meten van chloorpromazine. Dit in tegenstelling tot diazepam dat effect had op de tracking test en reactietijd. Op de meting van CFF gaf geen van beide medicijnen een statistisch significant verschil. Wel herkenden 9 van de 20 deelnemers die chloorpromazine kregen dat ze een actieve medicatie hadden gebruikt, maar bij diazepam waren dat er meer (14 van de 20). Het onderzoeksverslag geeft geen waarden voor het tweedaags gebruik van chloorpromazine bij de voor verkeersdeelname relevante tests.
Hughes AM, Lynch P, Rhodes J, Ervine CM, Yates RA. Electroencephalographic and psychomotor effects of chlorpromazine and risperidone relative to placebo in normal healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1999 Sep;48(3):323-30 Randomized controlled trial	Deelnemers 12 gezonde vrijwilligers (18-43 jaar, gemiddeld 30,8) Medicatie Chloorpromazine 50 mg Risperidon 2 mg Moment van meten Baseline en 2 uur na inname van risperidon en 3,5 uur na inname chloorpromazine	Studieopzet Three-way-cross-over placebo-gecontroleerd onderzoek. De deelnemers werden voorafgaand getraind in de tests. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Reactietijd en psychomotore functies met een choice reaction time (CRT)), een 'finger tapping test, een digit symbol substitution test (DSST) van 90 seconden, een Number Cancellation Test (NCT) en een Digit Copying Test (DCT) • Sensorisch perceptuele functies: Critical Flicker Fusion (CFF). • Subjectieve sedatie werd bepaald met de visuele analoge schaal (VAS) van Bond&Lader op de items 'alertness', 'contentedness' en 'calmness'. Ook werden de spontaan gemelde en door de onderzoekers geobserveerde bijwerkingen vastgelegd voorafgaand aan inname en 1 uur, 1,5 uur, 2,5 uur, 4 uur, 6 uur en 8 uur na inname.

		• Tevens werden EEG-metingen gedaan 1,5 uur na inname van risperidon en 0,5 en 3 uur na inname chloorpromazine. Resultaten • Reactietijd en psychomotore functies: op alle toegepaste tests vertoonden zowel chloorpromazine als risperidon statistisch significante verslechtingen. De effecten voor chloorpromazine waren minder sterk. • Perceptuele functies: de CFF-treshold was niet statistisch significant beïnvloed door gebruik van chloorpromazine. • Daartegenover staat dat de subjectieve sedatie gemeten met de VAS van Bond&Lader bij risperidon veel sterker werd waargenomen dan bij chloorpromazine. •
Green JF, McElholm A, King DJ. A comparison of the sedative and amnestic effects of chlorpromazine and lorazepam. Psychopharmacology (Berl). 1996;128:67-73. Randomized controlled trial	Deelnemers 12 gezonde mannelijke vrijwilligers (gemiddeld 21,1 jaar, SD 1,71) Medicatie Chloorpromazine 100 mg Lorazepam 0,5, 1 en 2 mg Moment van meting Baseline en 3 uur na inname	Studieopzet Cross-over-opzet met een week wash-out. De tests werden voorafgaan door oefensessies om een leereffect te voorkomen. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname:</i> • Reactietijd en psychomotore functies: digit symbol substitution test (DSST) van 90 seconden • Sensorisch perceptuele functies: saccadische oogbewegingen met peak saccadic velocity • Executieve functies: Baddeley's logical reasoning. • Subjectieve sedatie: mate van alertheid werd gemeten met een visueel analoge schaal Resultaten Het verschil dat chloorpromazine teweegbracht bij de DSST was niet statistisch significant, net als voor 0,5 en 1 mg lorazepam. Lorazepam 2 mg veroorzaakte wel een statistische significant verschil. Het effect op snelheid van de saccadische oogbewegingen was vergelijkbaar met dat van 2 mg lorazepam en sterker dan dat van 1 mg lorazepam. Lorazepam 0,5 mg gaf bij deze test geen significante uitslagen. Bij de Baddeley's logical reasoning test was het effect van chloorpromazine vergelijkbaar met dat van lorazepam 0,5 mg, minder sterk dan van 1 mg lorazepam en veel minder dan van 2 mg lorazepam. Deelnemers voelden zich in dezelfde mate gesedeerd (mate van alertheid) als bij lorazepam 2 mg. Opmerkingen KNMP Het effect van 100 mg chloorpromazine op verschillende psychomotore functies lijkt over het algemeen minder sterk dan dat van 2 mg lorazepam en vergelijkbaar met het effect van 0,5 mg en 1 mg lorazepam. De proefpersonen voelden zich echter wel sterk gesedeerd.

McClelland G, Cooper S, Pilgrim A. A comparison of the central nervous system effects of haloperidol, chlorpromazine and sulpiride in normal volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology 1990; 30:795-803. Randomized controlled trial	Deelnemers 12 gezonde mannelijke vrijwilligers Medicatie Chloorpromazine 50 mg Sulpiride 400 mg Haloperidol 3 mg Moment van meting Voorafgaand en 2, 4, 6, 8, 24 en 48 h na inname	Studieopzet Placebogecontroleerde cross-over studie. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Aandacht en snelheid informatieverwerking: rapid information processing task. • Reactietijd en psychomotore functies werden gemeten met een choice reaction time (CRT)-test, de 'body sway', 'tapping rate' (met een apparaat voor morse) en een 'manipulative motor task'. • sensorisch perceptuele functies werden gemeten met de critical flicker fusion test (CFF) • Subjectieve sedatie werd gemeten met de Bond&Lader VAS. Resultaten • Alle antipsychotica hadden een negatief effect op de snelheid van informatieverwerking. De effecten van chloorpromazine waren het sterkst. Deze effecten waren 8 uur na inname niet meer waar te nemen. • Chloorpromazine had, 4 uur na inname, effect op de 'choice reaction time'. Ook sulpiride had 2 uur na inname een (geringer) effect . Haloperidol had hier geen effect. • Ook had chloorpromazine 2 tot 6 uur na inname effect op de snelheid van bedienen van het morse-apparaat (tapping rate). Haloperidol en sulpiride hadden dit effect niet. • Chloorpromazine had geen effect op 'body sway', CFF of 'manipulative motor task'. Dat was ook het geval bij de andere middelen, met uitzondering van de 'manipulative motor task', waar sulpiride wel een negatief effect op had. • Chloorpromazine had een duidelijk effect op verschillende items van de Bond&Lader VAS. Dit was sterker dan bij haloperidol. Bij sulpiride waren geen effecten te zien op deze VAS voor subjectieve sedatie. Ook nog 8 uur na inname. Opmerkingen KNMP Chloorpromazine 50 mg heeft een sterker effect op verschillende psychomotore functies dan 400 mg sulpiride of 3 mg haloperidol. De effecten waren binnen 8 uur praktisch verdwenen. De spreiding van de resultaten was erg groot in meerdere van de tests, waardoor de resultaten niet eenduidig zijn te interpreteren.
Seppälä T, Saario I, Mattila MJ. Two weeks' treatment with chlorpromazine, thioridazine, sulpiride, or bromazepam: actions and interactions with alcohol on	Deelnemers 37 gezonde vrijwilligers Medicatie Chloorpromazine 1^e week 3 x daags 10 mg, 2^e week 3 x daags 20 mg.	Studieopzet Placebogecontroleerd cross-over onderzoek. De deelnemers kregen na 1 week en 2 weken van het gebruik van het geneesmiddel alcohol 0,5 gram per kg of een placebodrank. 30, 90 en 150 minuten daarna werden ze getest. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i>

psychomotor skills related to driving. Mod Probl Pharmacopsychiatry . 1976;11:85-90. Randomized controlled trial Alleen abstract beschikbaar	Sulpiride 50 mg 3 maal daags Thioridazine 1^e week 3 x daags 10 mg, 2^e week 3 x daags 20 mg. Bromazepam 3 x daags 6 mg Moment van meting 1 en 2 weken van gebruik 30, 90 en 150 minuten na inname van de (3 maal daags in te nemen) medicatie	• Aandacht en snelheid informatieverwerking: attention test • Reactietijd en psychomotore functies: choice reaction time, coordination test • Sensorisch-perceptuele functies: critical flicker fusion (CFF) Resultaten • Geen van de condities had effect op de CFF. • Chloorpromazine 10 en 20 mg 3 maal per dag had een lichte invloed op de overige tests. Gelijktijdig gebruik van alcohol potentieerde het effect sterk gepotentieerd. • Het effect van sulpiride 50 mg 3x daags was vergelijkbaar met dat van chloorpromazine 10 en 20 mg 3 x per dag. Dit effect werd in tegenstelling tot chloorpromazine, maar lihct gepotentieerd door alcohol. • Thioridazine 10 mg en 20 mg 3 maal daags had geen effecten op de tests, ook niet na gebruik van alcohol. • Bromazepam 3 x daags 6 mg vertoonde in alle condities een sterke beïnvloeding van de tests. Opmerkingen KNMP - Alleen de abstract was beschikbaar Het is niet duidelijk of de effecten ook na 2 weken gebruik nog aanwezig waren. Het onderzoek laat het potentiërende effect van alcohol op bromazepam, chloorpromazine, maar ook sulpiride goed zijn. Dit geeft aan dat er in elk geval na 1 week gebruik van chloorpromazine zeker nog een beïnvloeding aanwezig is, hoewel zonder alcohol in het onderzoek niet te detecteren.
Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Stephen M Stahl. 2021 Fifth Edition.		

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Oral administration: III Parenteral administration: III Category III (severe influence on fitness to drive) • Inform the patient about effects of the medicine on reaction time and that the medication can cause side effects that impair driving (dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred/double vision and can reduce your alertness). • Advise the patient not to drive until the next visit and also to be careful in other situations (e.g. using machinery and working at heights) • Advise the patient not to drink alcohol or use other psychoactive substances when taking this medicine. • In short-term use (e.g. intractable hiccup, nausea and vomiting), inform your patient that his/her response is still reduced for approximately 24 hours. Advise your patient not to drive then. Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Chloorpromazine is in Nederland alleen op de markt als grondstof. Er is een FNA-voorschrift voor zetabletten van 25 mg of 100 mg	
Chlorpromazine 100 mg tablets (als product in UK)	4.7 Effects on ability to drive and use machines The attention of patients, particularly drivers and machine operators, should be drawn to the risk of drowsiness with this medication especially at the start of treatment. 4.8 Undesirable effects [van belang voor verkeersdeelname] Very common (>1/10) Sedation (particularly at the start of treatment), Somnolence (particularly at the start of treatment), Dyskinesia, Tardive dyskinesia, Extraparasympathetic disorder (in the form of acute dystonias, parkinsonian rigidity, tremor or akinesia, akathisia and oculogyric crises may occur, and are common on moderate to high dosage), Akathisia, Orthostatic Hypotension,
Largactil 100 mg comprimés (product in Frankrijk)	DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament, surtout en début de traitement.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	18-07-2022

