

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: 5-2-2022

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft sulpiride ingedeeld in categorie II op basis van het beschikbare onderzoek, de farmacologie en vergelijking met andere antipsychotica. Categorie II is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille. Het is onbekend wanneer gewenning optreedt. Gebruikers moeten eerst een stabiele dosering hebben bereikt en geen last meer hebben van de bijwerkingen met effect op de rijvaardigheid voor ze veilig aan het verkeer kunnen deelnemen. Als richtlijn hiervoor geldt dat verkeersdeelname pas wordt geadviseerd vanaf 2 weken na bereiken van een onderhoudsdosering.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onderzoeken specifiek gericht op verkeersdeelname zijn beperkt beschikbaar. Er zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd in de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen vigilantie en executieve functies.

De categorie (acuut effect)

Er zijn twee onderzoeken gevonden die keken naar het acute effect van sulpiride op enkele psychomotore tests (McClelland 1990, Meyer-Lindenberg 1997). Deze onderzoeken zijn uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, werden gedaan tussen 1,5 en 48 uur na inname, met een dosering van 400 mg, respectievelijk 300 mg, wat relatief hoge startdoseringen zijn.

De spreidingen van de resultaten bij McClelland zijn erg groot, waardoor de resultaten niet eenduidig zijn te interpreteren. Een voorzichtige conclusie uit dit onderzoek kan zijn dat sulpiride 400 mg in de uren na inname minder effect heeft op functies van belang voor verkeersdeelname dan haloperidol 3 mg of chloorpromazine 50 mg.

Meyer-Lindenberg vindt 4 uur na inname wel een effect op de meting van de critical flicker fusion en een licht effect op de reactietijd bij een 'choice-reaction-time'- test. Op de overige test was geen verschil te zien, ook waren er geen verschillen met placebo in de ervaren subjectieve sedatie. De SmPC van Dogmatil geeft aan dat sufheid en slaperigheid in 1 tot 10% van de gebruikers voorkomt.

Het directe effect van sulpiride is aanwezig, maar niet heel sterk. Wij delen sulpiride daarom in categorie II in.

Duur van het acute effect

McClelland (1990) vond nog op 24 uur en 48 uur na eenmalige inname van (de hoge dosering) 400 mg, een klein, maar statistisch significant, effect op snelheid van informatieverwerking.

Gewenning

Seppälä (1976) heeft bij gezonde vrijwilligers onderzocht wat het effect is na 1 en 2 weken gebruik van 3 maal daags 50 mg en of alcohol dit effect kan potentiëren. Sulpiride had een lichte invloed op psychomotore functies, in elk geval nog na 1-2 weken gebruik. Dit effect was nog duidelijker in combinatie met alcohol.

We hebben geen onderzoeken gevonden die keken naar effecten na meerdere weken of maanden gebruik.

Op basis van bovenstaande adviseren wij niet aan het verkeer deel te nemen tot minimaal 2 weken na bereiken van de onderhoudsdosering.

Aanvullende opmerkingen

Dosering

Psychosen, manie en ernstige vormen van opwindning en onrust: aanvankelijk 200 mg 1x per dag, na 3 dagen de dosis geleidelijk verhogen tot 600-800 mg per dag in 3-4 doses, onderhoudsdosering 100-200 mg per dag.

Draaiduizeligheid: 150-300 mg per dag.
(IM febr 22)

Kinetiek: wordt binnen 4,5 uur geabsorbeerd. De eliminatiehalfwaardetijd van sulpiride is ongeveer 7 uur (IM febr 22).

Dynamiek: Sulpiride blokkeert pas in hoge doseringen de postsynaptische D2-receptor, wat zorgt voor het antipsychotisch effect. Het heeft daarnaast een gering anticholinerg effect. (IM febr 2022)
Volgens Stahl (2021) werkt het in lage doseringen het enigszins activerend en heeft het naast het antagonistische effect op de D2-receptor ook een partieel agonistisch/antagonistisch effect op de D3-receptor. Een anticholinerg effect wordt in Stahl niet genoemd.

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
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 Sulpiride 400 mg Haloperidol 3 mg Chloorpromazine 50 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, 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, hoewel dit bij sulpiride alleen het geval was 24 en 48 uur na inname. • Bij sulpiride waren verder geen effecten te zien op de andere test of de VAS voor subjectieve sedatie. Dit was wel het geval voor haloperidol en chloorpromazine. Opmerkingen KNMP De spreidingen van de resultaten zijn erg groot, waardoor de resultaten niet eenduidig zijn te interpreteren.

Meyer-Lindenberg A, Rammsayer T, Ulferts J, Gallhofer B. The effects of sulpiride on psychomotor performance and subjective tolerance. Eur Neuropsychopharmacol. 1997 Aug;7(3):219-23. Randomized controlled trial	Deelnemers 12 gezonde mannelijke vrijwilligers Medicatie Sulpiride 300 mg Moment van meting Baseline en van 4 tot 4,5 uur na inname	Studieopzet Placebogecontroleerde studie. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Reactietijd en psychomotore functies werden gemeten: tijdinschatting (time estimation) en een choice reaction time test • Sensorisch perceptuele functies werden gemeten met critical flicker fusion (CFF). • Subjectieve sedatie werd gemeten met een VAS voor 'irritability', 'alertness', 'nervousness', 'drowsiness', 'relaxation', 'concentration', 'anxiety' en 'energy' Resultaten Er was er een duidelijk invloed op de gemeten CFF-waardes (-1,8Hz). Verder werd alleen op de 'choice reaction time-test' werd een licht effect gezien op de reactietijd van sulpiride ten opzichte van placebo. Bij de overige tests was het effect niet statistisch significant.
Seppälä T, Saario I, Mattila MJ. Two weeks' treatment with chlorpromazine, thioridazine, sulpiride, or bromazepam: actions and interactions with alcohol on psychomotor skills related to driving. Mod Probl Pharmacopsychiatry . 1976;11:85-90. Randomized controlled trial (alleen abstract beschikbaar)	Deelnemers 37 gezonde vrijwilligers Medicatie Sulpiride 50 mg 3 maal daags Chloorpromazine 1^e week 3 x daags 10 mg, 2^e week 3 x daags 20 mg. 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	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> • 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. • Sulpiride 50 mg 3x daags had een lichte invloed op de overige tests. Dit effect werd in enigszins gepotentieerd door alcohol. • Thioridazine 10 mg en 20 mg 3 maal daags had geen effecten op de tests, ook niet na gebruik van alcohol. • Het effect van chloorpromazine 10 en 20 mg 3 maal per dag was vergelijkbaar met dat van sulpiride, maar werd in tegenstelling tot sulpiride wél sterk gepotentieerd door alcohol. • Bromazepam 3 x daags 6 mg vertoonde in alle condities een sterke beïnvloeding van de tests. Opmerkingen KNMP Van dit onderzoek hebben wij het oorspronkelijke artikel niet kunnen bemachtigen. De hier gegeven resultaten zijn daarom gebaseerd op het abstract. 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 sulpiride zeker nog een beïnvloeding latent 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)	Category II (moderate influence on fitness to drive) • Inform the patient about the 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 reduced alertness) • Advise the patient not to drive for the first few days of treatment or until the next visit after the start of treatment 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. 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
SPC Dogmatil tabletten 400 mg, capsules 50 mg geraadpleegd 10-2-2022	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Sulpiride kan sedatie veroorzaken, zelfs als het volgens voorschrift gebruikt wordt, zodat het vermogen om deel te nemen aan het verkeer en machines te bedienen verminderd kan zijn (zie rubriek 4.8). Activiteiten waarbij het reactievermogen een rol speelt, moeten zo mogelijk worden vermeden. De in deze SmPC meest gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname: 4.8 Bijwerkingen Zenuwstelselaandoeningen Vaak [=1-10%]: sufheid en slaperigheid, extrapiramidale symptomen, dosisafhankelijke Parkinsonachtige verschijnselen (hypokinetisch of hypokinetisch-rigide syndroom, speekselvloed), tremor, dosisafhankelijke acathisie.

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

