

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).
ICADTS: The International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety.

Datum literatuursearch: 29-4-2022

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft zuclopentixol ingedeeld in categorie II op basis van de farmacologie, bijwerkingen 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. De meta-analyse van Huhn en de studie van Eugene met meldingen van bijwerkingen, geven beide aan dat zuclopentixol een antipsychoticum is met de sterkste associatie voor sedatie en slaperigheid. Hierdoor is er gekozen om verkeersdeelname pas te adviseren vanaf 3 weken na het bereiken van een onderhoudsdosering. Bij het depot preparaat wordt het autorijden ontraden totdat de orale medicatie volledig is afgebouwd.

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.

Keus van de categorie:

De keuze voor een indeling in cat. II komt voort uit de artikelen van Huhn en Eugene. Hieruit is gebleken dat zuclopentixol meer sederend is dan andere antipsychotica. Maar dit effect is niet overtuigend genoeg voor een indeling in cat. III.

De bijwerkingenrubriek in de SPC van Cisordinol® geeft aan dat bij meer dan 10% van de patiënten slaperigheid optreedt. In de rijvaardigheidsrubriek wordt er gesproken van een sedatief geneesmiddel. Daarnaast moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed. De fabrikant lijkt het dus niet als een cat. III te classificeren. Gezien de frequentie van de bijwerkingen is zuclopentixol geen cat. I geneesmiddel. Op grond van deze geringe informatie past zuclopentixol beter in cat. II.

Keus van gewenningsperiode:

Het is duidelijk dat een gewenningsperiode nodig is bij het gebruik van antipsychotica. Dat blijkt uit meerdere studies met diverse antipsychotica. Huhn en Eugene concluderen dat zuclopentixol meer sederend is dan andere antipsychotica. De exacte reden hiervoor is onbekend. Daarom is uit voorzorg gekozen voor een langere periode van gewenning als bij de wél onderzochte antipsychotica. Namelijk 3 weken na bereiken van de onderhoudsdosering.

Aanvullende opmerkingen**Dosering****Orale toedieningsvorm;**

volwassenen bij psychosen, manie en ernstige vormen van opwindings- en onrust 10-50 mg per dag, zo nodig verhogen met 10-20 mg, tot 75 mg of meer per dag, max. 40 mg per keer en max. 150 mg per dag; (IM april 2022).

Intramusculaire toedieningsvorm;

Gewoon preparaat: volwassenen bij psychosen, manie en ernstige vormen van opwindning en onrust 50-150 mg eenmalig in totaal wordt max. 400 mg toegediend, vervolgens onderhoudsdosering met het decanoaat of orale toediening

Depot preparaat: onderhoudsdosis veelal 200-400 mg elke 2-4 weken, zo nodig hogere doses of kortere doseringsintervallen, in enkele gevallen tot 750 mg elke 1-4 weken

Kinetiek: Wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is ong. 44%. De Cmax wordt na ong. 4 uur bereikt.

Na intramusculaire toediening van het gewone preparaat wordt de Cmax na 24-48 uur bereikt en is de eliminatiehalfwaardetijd ong. 32 uur. Bij het depotpreparaat wordt de Cmax na 3-7 dagen bereikt en is de eliminatiehalfwaardetijd ong. 3 weken. (IM april 2022).

Dynamiek: Zuclopentixol blokkeert de D₂-receptor en α₁-receptor. Het heeft vrijwel geen antihistaminerg en geen anticholinerg effect (IM april 2022).

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. <i>Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis</i>. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. Meta-analyse	Medicatie 32 antipsychotica werden geïnccludeerd in de studie waaronder zuclopentixol Moment van meting Korte termijn studies met een follow-up periode van 3-13 weken werden geïnccludeerd	Studieopzet De meta-analyse was gebaseerd op 402 onderzoeken (RCT's) met 53 463 deelnemers die willekeurig waren toegewezen aan 32 verschillende oudere en nieuwere antipsychotica of placebo. De primaire uitkomstmaat was de verandering in algemene symptomen gemeten met gestandaardiseerde beoordelingsschalen. Ook zijn er gegevens geëxtraheerd voor acht werkzaamheids- en acht veiligheidsresultaten. Daarnaast zijn er bij de bijwerkingen onder andere naar sedatie of somnolentie gekeken. Resultaten 162 studies (40%) met 30 770 deelnemers (58%) rapporteerden resultaten voor sedatie (32 antipsychotica). De risicoverhoudingen voor de 18 geneesmiddelen (56%) die significant meer sedierend waren dan placebo varieerden van 1,33 (95% BI 1,00–1,68) voor paliperidon tot 10,20 (95% BI 4,72–29·41) voor zuclopentixol.
Eugene AR, Eugene B, Masiak M, Masiak JS. <i>Head-to-Head Comparison of Sedation and Somnolence Among 37 Antipsychotics in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, Autism Spectrum</i>	Medicatie 37 antipsychotica werden geïnccludeerd in de studie waaronder zuclopentixol Moment van meting Deze studie omvat alle gevallen van sedatie of slaperigheid van 1	Studieopzet Data van patiënten met bijwerkingen werden verkregen van de Amerikaanse Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) en achteraf beoordeeld in een observationele onderzoek. Voor de zevenendertig antipsychotica die in deze studie zijn opgenomen, is de gerapporteerde odds-ratio de primaire uitkomstvariabele. Resultaten Van januari 2004 tot 30 september 2020 werden er in totaal 9.373.236 bijwerkingen gemeld aan de FAERS en werden 99.251 bijwerkingen specifiek gemeld als sedatie

<i>Disorders, Delirium, and Repurposed in COVID-19, Infectious Diseases, and Oncology From the FAERS, 2004-2020. Front Pharmacol. 2021 Mar 25;12:621691.</i> Retrospectieve observationele onderzoek	januari 2004 tot 30 september 2020	en slaperigheid. Van de zevenendertig antipsychotica heeft quetiapine (n=96.985), het hoogste aantal gemelde gevallen; terwijl haloperidoldecanoaat (n=6), het minste aantal gevallen had. De hoogst gerangschikte antipsychoticum met de sterkste associatie voor sedatie en slaperigheid was zuclopenthixol (n= 224) ROR= 13,3 (95% BI, 11,6-15,3) Deze bevindingen komen overeen met een grootschalige meta-analyse [1] die aangaf dat zuclopenthixol ook als eerste werd gerangschikt in de mate van sedatie onder 32 antipsychotica. Opmerkingen KNMP De studie zegt meer iets over de frequentie van optreden van sedatie bij zuclopenthixol, maar niet over de ernst of over hoe lang het effect aanhoudt.
--	------------------------------------	---

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Orale toediening: categorie II • 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 when taking this medicine Intramusculaire toediening, depot preparaat: categorie III

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Cisordinol-acutard 50 mg/ml injectievloeistof 9-3-2020 SmPC Cisordinol Depot, injectievloeistof 31-8-2019 SmPC Cisordinol tabletten 8-7-2020	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen Cisordinol is een sedatief geneesmiddel. Bij patiënten die een psychoactief geneesmiddel krijgen voorgeschreven kan een mate van verstoring van de algemene aandacht en concentratie worden verwacht. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed. De in de SPC meest gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname: Bij meer dan 10% van de patiënten: extrapiramidale verschijnselen, slaperigheid, aandachtsstoornissen en duizeligheid Bij 1-10%: visusstoornissen, waaronder accommodatiestoornissen Bij minder dan 1%: convulsies

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	18-7-2022