

# Verkeersdeelname: selegiline, rasagiline - cat.I 2075 3335

BIVV = Belgisch Instituut voor de Verkeersveiligheid, CBR = Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen, ICADTS = International Council on Alcohol, Drugs & Traffic Safety, IDS = irresistible daytime sleepiness.

| Bron                                                                                                                                                                                                         | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ref. 1</b><br>ICADTS:<br>Drug-list, 2007.<br>Summary Report:<br>Categorization system<br>for medicinal drugs<br>affecting driving<br>performance, 2007.                                                   | Categorie I:<br>Geen of weinig negatieve invloed op de<br>rijvaardigheid.<br>Dit is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie<br>van < 0,5 g/l (< 0.5‰).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Geldt voor de normale<br>therapeutische dosering voor<br>volwassenen bij de hoofdindicatie.                                                                                                                                                                                         |
| <b>ref. 2</b><br>BIVV:<br>Brochure en<br>literatuurstudie:<br>Invloed van<br>geneesmiddelen op de<br>rijvaardigheid, 1999.                                                                                   | Geen gegevens.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Algemeen advies bij categorie I:<br>Eerste 2-3 dagen extra waakzaam<br>zijn tijdens het autorijden.                                                                                                                                                                                 |
| <b>ref. 3</b><br>Hobson DE et al.<br>Excessive daytime<br>sleepiness and<br>sudden-onset sleep in<br>Parkinson disease: a<br>survey by the<br>Canadian movement<br>disorders group. JAMA<br>2002;287:455-63. | In dit onderzoek werden 638 parkinsonpatiënten<br>ondervraagd die geselecteerd werden door<br>getraind personeel van 18 Canadese klinieken. De<br>parkinsonpatiënten werden geselecteerd op basis<br>van een ADL (Algemene Dagelijkse<br>Levensverrichtingen)-score van minimaal 70% en<br>het afwezig zijn van ernstige psychische<br>beperkingen. Van deze 638 patiënten waren 420<br>patiënten autorijders.<br>Deze 420 parkinsonpatiënten, die soms geen,<br>maar veelal meerdere parkinsonmiddelen<br>(amantadine, bromocriptine, levodopa, pergolide,<br>pramipexol, ropinirol, selegiline, tolcapon)<br>gebruiken, gaven in een vragenlijst aan hoe vaak<br>zij in slaap vallen bij activiteiten zoals autorijden en<br>een paar minuten in het verkeer stil staan.<br>De parkinsonmedicatie werd omgerekend naar<br>levodopa-equivalenten.<br>De resultaten waren:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• 51% van de patiënten heeft overdag last van overmatige slaperigheid.</li> <li>• 12% van de patiënten heeft last van wegdommelen tijdens het rijden.</li> <li>• 3,8% van de patiënten heeft minstens 1 keer een plotselinge slaapaanval gehad tijdens het rijden. Bij 3 patiënten (0,7%) gebeurde dit zonder enig waarschuwingsteken vooraf. Na het veranderen van de medicatie is dit bij deze 3 patiënten niet opnieuw voorgekomen.</li> <li>• Er is geen significante relatie tussen de naar levodopa-equivalenten omgerekende dosering van een parkinsonmiddel en de mate van in slaap vallen tijdens het rijden.</li> <li>• De frequentie van plotseling in slaap vallen van</li> </ul> | Conclusie auteurs:<br>In slaap vallen achter het stuur<br>wordt vaker wel dan niet<br>voorafgegaan door een<br>waarschuwing in de vorm van<br>slaperigheid.<br>De beste voorspeller van<br>slaapaanvallen achter het stuur in<br>de toekomst is een slaapaanval in<br>het verleden. |

|                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                              | <p>patiënten bij diverse activiteiten is bij de verschillende middelen: levodopa 10,5% (n=407), ropinirol 26% (n=90), pergolide 13,5% (n=37), pramipexol 9% (n=143) (ook de patiënten die meerdere middelen gebruiken zijn hierin meegenomen), maar deze verschillen tussen parkinsonmiddelen zijn niet significant.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>ref. 4</b><br/>Homann CN et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. BMJ 2002;324:1483-7.</p>                   | <p>Review van 20 publicaties waarin slaapaanvallen bij parkinsonpatiënten werden beschreven:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemiddeld 6,6% van de patiënten die parkinsonmiddelen gebruiken (n=1787), hebben overdag slaapaanvallen: 38 bij ropinirol, 32 bij pramipexol, 23 bij lisuride of piribedil (niet in Nederland op de markt), 13 bij bromocriptine, 8 bij levodopa-monotherapie, 5 bij pergolide, 2 bij apomorfine, 1 bij cabergoline.</li> <li>• Slaapaanvallen komen bij ropinirol (41%) meer voor dan bij bromocriptine (36%) en lisuride (27%) (n=236), maar verschillen tussen parkinsonmiddelen zijn niet significant (n=420).</li> <li>• Slaapaanvallen komen voor bij hoge en lage doses parkinsonmiddelen, met en zonder voorafgaand waarschuwingsteken en vaker bij mannen.</li> <li>• Slaapaanvallen hangen niet samen met leeftijd en behandelduur.</li> <li>• Er is geen sterk verband tussen onderbroken nachtslaap en overmatige slaperigheid overdag (n=27).</li> <li>• Door verlaging van de dosis dopamine-agonist verminderen of stoppen de slaapaanvallen (n=10).</li> <li>• Door 4,5 mg pramipexol naar 3 mg pergolide om te zetten (n=1) of door modafinil (n=1) of amantadine (n=1) aan 4,5 mg pramipexol toe te voegen, stopten de slaapaanvallen.</li> </ul> | <p>Opmerkingen auteurs:<br/>Volgens experts zijn slaapaanvallen te zeldzaam om patiënten het autorijden te ontraden. Studies suggereren, dat parkinsonpatiënten, ongeacht of ze dopamine-agonisten gebruiken, niet meer ongelukken veroorzaken dan hun leeftijdgenoten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>ref. 5</b><br/>Schlesinger I et al. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. Eur Neurol 2003;49:30-3.</p> | <p>In een cohortstudie met 70 parkinsonpatiënten werden prevalentie, risicofactoren en interventies ter vermindering van onweerstaanbare slaapneiging overdag (IDS) onderzocht. De gegevens werden verzameld d.m.v. een interview. 46 patiënten zonder IDS gebruikten pramipexol (n=20, dosering 2.8±2.3 mg), pergolide (n=23, dosering 1.5±1.8 mg), ropinirol (n=10, dosering 3.9±3.1 mg), levodopa/carbidopa (n=40), selegiline (n=13) en/of amantadine (n=4). 24 patiënten met IDS gebruikten pramipexol (n=20, dosering 3.3±1.7), pergolide (n=6, dosering 1.5±1.1 mg), ropinirol (n=3, dosering 5±2.8 mg), bromocriptine (n=2, dosering 17.5±3.5 mg), levodopa/carbidopa (18), selegiline (7) en/of amantadine (2). Er werd een significant verband gevonden tussen pramipexolgebruik en het risico op IDS. Voor de overige werd geen significant verschil gevonden. De patiënten in de IDS-groep waren significant jonger dan die in de groep zonder IDS (gemiddelde leeftijd respectievelijk 58,4 en 65,7 jaar, p = 0,009). Slaperigheid overdag en vroeg ontwaken werden geïdentificeerd als significante risicofactoren voor IDS, datjes overdag als een negatieve voorspellende factor. Alle patiënten in de IDS-groep voelden de</p>                                                               | <p>Conclusie auteurs:<br/>Dopamine-agonisten zouden bij een aanzienlijk aantal parkinsonpatiënten IDS kunnen veroorzaken. In deze studie werd alleen een significant verband gevonden tussen pramipexol en IDS. Een mogelijke reden hiervoor is het kleinere aantal gebruikers van andere dopamine-agonisten. Het significante verschil in leeftijd tussen de IDS-groep en de groep zonder IDS is mogelijk te wijten aan onderrapportage in de oudere leeftijdsgroep. Mogelijk beïnvloeden D<sub>2</sub>-agonisten het verstoorde slaap/waak-ritme van parkinsonpatiënten en spelen zo een rol bij het ontstaan van IDS. De auteurs raden aan alle parkinsonpatiënten te vragen naar slaappatronen, slaperigheid overdag en het in slaap vallen op ongeschikte momenten, om gevaarlijke effecten van therapie te voorkomen.</p> |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          | onweerstaanbare slaapneiging aankomen en ontwikkelden een strategie om IDS te vermijden (dutjes, niet deelnemen aan activiteiten waarbij in het verleden IDS was opgetreden). Sommigen kozen ervoor geen auto meer te rijden. Verbetering van IDS werd bereikt na verminderen van de dosis of staken van de gebruikte dopamine-agonist, of na aanpassen van het innametijdstip aan de activiteit(en) tijdens welke in het verleden IDS was opgetreden. Verder had benzodiazepinegebruik een beschermend effect.                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                          |
| <b>ref. 6</b><br>CPMP position statement dopaminergic substances and sudden sleep onset. CPMP/278/02 Rev. 1, 28-02-2002. | Alle dopamine-agonisten zijn geassocieerd met slaperigheid. Bij vrijwel alle dopamine-agonisten zijn plotselinge slaapaanvallen gemeld. Deze bijwerking treedt het meest op bij ropinirol, pramipexol en mogelijk cabergoline. Op basis hiervan zijn aanbevelingen gedaan voor aanpassing van de productinformatie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | De onderzochte dopaminergica geassocieerd met plotselinge slaapaanvallen zijn: levodopa, bromocriptine, pergolide, cabergoline, pramipexol, ropinirol, apomorfine, lisuride, quinagolide |
| <b>ref. 7</b><br>SPC Eldepryl, 29-09-2010                                                                                | Eldepryl heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit geldt in versterkte mate in samenhang met alcohol.<br><br>Bijwerkingen met invloed op de rijvaardigheid:<br>bij 1-10% van de patiënten: slaperigheid, slapeloosheid, verwarring, hallucinaties, dyskinesie<br>bij minder dan 1%: onrust en hoofdpijn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
| <b>ref. 8</b><br>SPC Azilect, rev. 9, publ. 19-11-2010                                                                   | Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen voorzichtig te zijn met het bedienen van gevaarlijke machines, inclusief motorvoertuigen, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat AZILECT geen nadelige invloed heeft.<br><br>Bijwerkingen met invloed op de rijvaardigheid:<br>bij $\geq 10\%$ van de patiënten: hoofdpijn<br>bij 1-10%: hallucinaties, vertigo<br>De ziekte van Parkinson wordt in verband gebracht met hallucinaties en verwardheid. Deze symptomen zijn ook waargenomen bij parkinsonpatiënten die werden behandeld met rasagiline. |                                                                                                                                                                                          |

#### Opmerkingen:

ICADTS classificatiesysteem:

- Categorie I: geen of weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.
- Categorie II: licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.
- Categorie III: ernstige of potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid.

De projectgroep Geneesmiddelen bij Verkeersdeelname van KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft rasagiline ingedeeld in categorie II op basis van de SPC en naar analogie met selegiline.

Op basis van Hobson et al, Homann et al, Schlesinger et al en CPMP heeft de projectgroep Geneesmiddelen bij Verkeersdeelname van KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum besloten het optreden van plotselinge slaapaanvallen (narcolepsie) te beschouwen als groepseffect van alle dopamine-agonisten. Voor het optreden van plotselinge slaapaanvallen bij andere dopaminerg werkende parkinsonmiddelen, zoals selegiline en rasagiline, is geen onderbouwing gevonden in de literatuur.

|                         | Contra-indicatie | Actie | Categorie | Datum      |
|-------------------------|------------------|-------|-----------|------------|
| Beslissing projectgroep | Ja               | Ja    | II        | 22-02-2011 |