

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); DSST = digit symbol substitution test; IR = immediate release; MGA = met gereguleerde afgifte; SDLP = standard deviation of lateral position.

Datum literatuursearch: 29-09-2021

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft melatonine ingedeeld in categorie I vanwege de aanwijzingen dat melatonine in de uren na inname een sedatief effect heeft. Aangezien de sedatie zich niet lijkt te vertalen naar de testen relevant voor verkeersdeelname én een effect in de ochtend na inname ontbreekt, is categorie I voldoende. Categorie I is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van <0,5 promille.

De doseringen in de studies zijn vergelijkbaar met de geregistreerde doseringen in Nederland. Er zijn geen aanwijzingen dat er een dosis-effect relatie voor rijvaardigheid is.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Melatonine bindt aan de melatonine receptoren MT1, MT2 en MT3. Het heeft een 8x hogere affiniteit voor MT1 dan MT2¹. Het belangrijkste metaboliet is inactief. Melatonine heeft een halfwaardetijd van 20-30 min (IR)² of 3,5-4 uur (MGA)¹.

Er is beperkte informatie over de invloed van melatonine op de rijvaardigheid of testen relevant voor rijvaardigheid. Het is aannemelijk dat melatonine in de uren direct na inname een sedatief effect heeft, hoewel dit bij het MGA product in Paul et al 2003 niet terug te zien was in de testen voor reactietijd, aandacht en informatieverwerking. De sedatie die ook door Suhner et al 1998 werd gevonden 60 min na inname van melatonine 5 mg werd in dezelfde studie niet gezien in de rijsimulatortest.

Er zijn wel meerdere studies met de melatonine-agonisten ramelteon en tasimelteon. Ramelteon lijkt farmacodynamisch het meeste op melatonine MGA, hoewel er een aanzienlijk langere halfwaardetijd is door de actieve metaboliet. Onderstaande resultaten zijn geen aanleiding om het advies voor melatonine aan te passen, maar zijn een indicatie dat melatonine-analogen wel milde invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid.

Ramelteon

Ramelteon is selectiever voor de melatoninereceptoren MT1 en MT2 dan melatonine, maar is net als melatonine selectiever voor MT1 dan MT2. De halfwaardetijd is gemiddeld 1,36 uur, maar de actieve metaboliet M-II heeft een langere halfwaardetijd (2-5 uur). M-II heeft daarnaast een hogere concentratie dan ramelteon zelf (20-100x meer systemische blootstelling).¹

Er zijn 3 relevante studies uitgevoerd met ramelteon. In Ermann et al³ werden 107 patiënten met chronische slapeloosheid behandeld met 4 verschillende doseringen ramelteon (4, 8, 16 of 32 mg) of placebo voor het slapengaan. Ongeveer 8 uur later werden verschillende testen afgenomen, waaronder de DSST. Alle doseringen ramelteon hadden geen invloed op de DSST. Cohen et al⁴ heeft melatonine getest bij een gesimuleerde nachtdienst. 10 gezonde vrijwilligers kregen 8 mg ramelteon 30 minuten voor een 'dutje' van 2 uur. Na het dutje werden elke 10 minuten testen afgenomen, waarop de vrijwilligers met ramelteon slechter scoorden. In de daaropvolgende gesimuleerde nachtdienst (8 uur lang) werden elk uur testen afgenomen. Reactietijd, DSST, geheugentesten en de VAS score (waakzaamheid) waren gedurende de hele nachtdienst slechter in de ramelteon groep. In de laatste uren van de nachtdienst waren vooral de vigilantie en de reactietijd slechter in de ramelteon groep. Deze studie geeft aan dat ramelteon wel degelijk effect kan hebben op testen relevant voor verkeersdeelname als een abnormaal slaappatroon aanwezig is. Mets et al⁵ heeft een on-the road driving test uitgevoerd bij 30 gezonde vrijwilligers. Zij kregen ramelteon 8 mg voor bedtijd, waarna de testen (ook DSST) 9-10 uur later afgenomen werden. Ramelteon verhoogde de gemiddelde SDLP met

2,2 cm t.o.v. placebo, wat overeenkomt met een geneesmiddel in categorie I ($\leq 2,4$ cm). 10 van de 30 vrijwilligers hadden wel een SDLP boven deze waarde en zouden daarmee in categorie II vallen. Bij de DSST werden geen verschillen gevonden. Bij de geheugentesten en verdeelde aandacht had ramelteon een negatieve invloed, maar bij reactietijd en balans werd geen invloed gevonden. Een mogelijke verklaring voor deze effecten is dat in deze studie gevoeliger testen zijn gebruikt dan in andere studies met ramelteon.

Samenvattend zijn er voor ramelteon meer aanwijzingen voor invloed op verkeersdeelname dan bij melatonine. Dit kan te maken met een langere halfwaardetijd en een sterker effect. Ook de patiëntengroep kan van invloed zijn op de resultaten: bij gezonde vrijwilligers zal de placebogroep het beter doen dan bij patiënten met chronische slapeloosheid. Mogelijk verklaart dit waarom bij Ermann et al geen negatieve effecten van ramelteon werden gevonden en bij Cohen et al en Mets et al wel.

Tasimelteon

Tasimelteon is selectiever voor MT2 dan melatonine, maar minder selectief voor MT1. De hogere affiniteit voor MT2 zou gunstig zijn voor effectiviteit op het verschuiven van de biologische klok. De halfwaardetijd is gemiddeld 1,3 uur met verwaarloosbare activiteit van de metabolieten.¹

Er is 1 relevante studie uitgevoerd door Torres et al⁶ met een gevalideerde rijsimulator. 48 gezonde vrijwilligers kregen voor bedtijd 20 mg tasimelteon. 9 uur na inname werd getest in de rijsimulator ten opzichte van placebo of zopiclon. Tasimelteon had een gemiddelde SDLP van 1,22 cm en daarmee geen relevante invloed op de SDLP. Bij zopiclon werd dit wel gevonden.

¹ Williams WP et al. Comparative review of approved melatonin agonists for the treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders. *Pharmacotherapy* 2016;36:1028-41.

² Stolk LML, Eilders M. Ramelteon, opvolger van melatonine? *Pharmaselecta* 2006;11.

³ Ermann M et al. An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep medicine* 2006;7:17-24.

⁴ Cohen DA et al. Ramelteon prior to a short evening nap impairs neurobehavioral performance for up to 12 hours after awakening. *Journal of clinical sleep medicine* 2010;6:565-70.

⁵ Mets MAJ et al. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. *SLEEP* 2011;34:1327-34.

⁶ Torres RT et al. Simulated driving performance in healthy adults after night-time administration of 20 mg tasimelteon. *J Sleep Res* 2021;00:e13430.

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	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Ghatassi et al. Morning melatonin ingestion and diurnal variation of short-term maximal performances in soccer players. <i>Physiology International</i> 2016;103:99-104.	Deelnemers n = 12 gezonde vrijwilligers (voetballers) Doseringen Melatonine 5 mg om 7.30 uur eenmalig Moment van meting	Resultaten <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • Vigilantie: in een vigilantie test (UA) had melatonine invloed 0,5 uur na inname, maar niet 4,5 uur en 8,5 uur na inname. • Reactietijd en psychomotore functies: in de simple reaction time test (SRT) had melatonine invloed 0,5 uur na inname, maar niet 4,5 uur en 8,5 uur na inname.

Gerandomiseerde cross-over studie met placebo en melatonine NIEUW	8 uur, 12 uur en 16 uur (0,5 uur na inname, 4,5 uur na inname en 8,5 uur na inname)	Opmerkingen KNMP In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen aandacht en informatieverwerking, sensorische-perceptuele functies, uitvoerende functies en subjectieve sedatie zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.
Luthringer et al. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. International Clinical Psychopharmacology 2009;24: 239-249. Gerandomiseerde studie met placebo en melatonine NIEUW	Deelnemers n = 40 patiënten met slapeloosheid van ≥ 55 jaar Doseringen Melatonine mga 2 mg 1dd, inname 2 uur voor bedtijd 3 weken lang Moment van meting Ongeveer 12 uur na inname op de laatste 2 aansluitende dagen van de behandeling. Tevens metingen 2 dagen vlak na einde behandeling en 3 weken na einde behandeling.	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname - Reactietijd en psychomotoire functies: de mean reaction time (MRT) en total reaction time (TRT) hadden een trend voor significante verbetering tijdens en vlak na de behandeling. De recognition reaction time (RRT) was niet verschillend tussen melatonine en placebo. - Sensorisch perceptuele functies: de critical flicker fusion threshold (CFF) was significant beter tijdens en vlak na melatonine gebruik. Opmerkingen KNMP - De invloed van melatonine is alleen gemeten na bijna 3 weken dagelijks gebruik, niet na 1 nacht. De studie geeft hierdoor vooral aan dat op de lange termijn de reactietijd en sensorisch perceptuele functies verbeteren door verbeterde slaap. - In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen aandacht en informatieverwerking, vigilantie, uitvoerende functies en subjectieve sedatie zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.
Paul MA et al. Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. Aviation space and environmental medicine 2003; 74:1263-70. Dubbelblinde crossover studie met placebo, melatonine en 3 benzodiazpines NIEUW	Deelnemers n = 23 gezonde vrijwilligers Doseringen Melatonine mga 6 mg eenmalig om 9.45 u. Moment van meting Elk uur tot 7 uur na de inname van melatonine	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname - Reactietijd en psychomotoire functies: de simple reaction time (SRT) was niet verschillend tussen melatonine en placebo. - Aandacht en informatieverwerking: logical reasoning (LRT), serial subtraction task (SST) en de multitask test batterij (MT) waren niet verschillend tussen melatonine en placebo. - Subjectieve sedatie: de Stanford sleepiness scale werd beïnvloed door melatonine 1,25 uur na inname. 4,25 uur na inname was de sedatie niet meer significant, maar 5,25 en 6,25 uur na inname wel weer. Opmerkingen KNMP - Plasmaconcentraties melatonine zijn gemeten bij 10 gezonde vrijwilligers. De concentraties waren verhoogd 1,75 uur en 3,75 uur na inname. De auteurs speculeren dat het gebruik van melatonine MGA zorgt voor minder hoge concentraties dan directe afgifte en daarom mogelijk geen invloed had op de testen. - Bij zaleplon, zopiclon en temazepam werd wel

		invloed gevonden op alle testen. Dit zegt echter niet zoveel over de validiteit van de testen, omdat het te verwachten is dat in de 7 uur na inname effect wordt gevonden van deze middelen. In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen vigilantie, sensorisch perceptuele functies en uitvoerende functies zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.
--	--	--

Classificaties en literatuur uit beoordeling in 2011

Bron	Resultaten/ opmerkingen
ref. 1 DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Geen gegevens Tevens geen gegevens in ICADTS en BIVV.
ref. 2 Otmani S et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2008; 23: 693–705.	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 4-way crossover studie bij 16 gezonde vrijwilligers van 55-65 jaar met een dosering melatonine mga van 2 mg, toegediend voor het slapen gaan. De effecten op psychomotorische functies, geheugen en rijvaardigheid werden getest 1 en 4 uur na inname en de volgende ochtend (12.5 en 15 uur na inname). De rijvaardigheid werd getest m.b.v. een serie computertesten. Melatonine had geen negatieve effecten op cognitieve taken, psychomotorische functies en rijvaardigheid. Bij toevoeging van melatonine aan zolpidem werd echter een extra verslechtering waargenomen t.o.v. zolpidem alleen. Dit effect was kortdurend (enkele uren). Conclusie auteurs: Melatonine mga verslechtert de psychomotorische functies, het geheugen en rijvaardigheden niet.
ref. 3 Suhner A et al. Impact of melatonin on driving performance. J Travel Med 1998; 5:7-13.	Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde crossoverstudie bij 20 gezonde vrijwilligers van 21-57 jaar met een dosering melatonine van 5 mg. 60 min na inname werd een rijsimulatortest uitgevoerd en een subjectieve slaperigheidstest (vragenlijst). Melatonine beïnvloedde alleen de selectieve aandacht, maar nog wel binnen een range die als 'normaal' wordt beschouwd. De slaperigheid nam toe, maar alleen na het uitvoeren van een verlengde concentratie opdracht. Conclusie auteurs: Melatonine heeft geen negatieve invloed op het rijgedrag. Echter, vanwege de toegenomen slaperigheid door het middel, moet voorzichtigheid in acht worden genomen wanneer auto wordt gereden.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Circadin (rev.32) 02-02-2021.	Circadin heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Circadin kan slaperigheid veroorzaken, daarom moet het product met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt als de effecten van slaperigheid een veiligheidsrisico kunnen veroorzaken. Bijwerkingen met invloed op de rijvaardigheid: Bij minder dan 1%: geïrriteerdheid, nervositeit, rusteloosheid,

	slapeloosheid, angst, migraine, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, somnolentie. Zelden stresssymptomen, agressie, desoriëntatie, geheugenstoornis, aandachtsstoornis, dromerige toestand, verminderde gezichtsscherpte, wazig zien en vermoeidheid. Informatie betreffende klinische werkzaamheid en veiligheid: De fabrikant heeft diverse klinische studies uitgevoerd, waarin een klinisch significante verbetering op de alertheid in de ochtend is aangetoond.
Neurim Pharmaceuticals Ltd, persoonlijke communicatie 07-09-2008 [e-mail].	N.a.v. van enkele gesponsorde studies (Paul et al, Otmani et al) en de samenvatting van paragraaf 5.1 in het SPC is het duidelijk dat Circadin niet wordt geassocieerd met een negatieve invloed op het geheugen, de waakzaamheid en de rijvaardigheid. De informatie in paragraaf 4.7 van het SPC is het gevolg van een vroegere ATC-classificatie van melatonine (N05CM17 - "overige hypnotica en sedativa"). Vanwege deze classificatie heeft het CHMP Neurim gevraagd een waarschuwing in het SPC op te nemen, ondanks dat invloed op het rijvermogen in klinisch onderzoek niet was aangetoond. De ATC-code van melatonine is echter sindsdien gewijzigd naar N05CH01 (melatoninereceptor-agonisten). Geneesmiddelen uit deze klasse verslechteren de rijvaardigheid en het cognitief functioneren niet en een algemene waarschuwing hiervoor is dan ook niet meer nodig. Bovendien zijn er sindsdien verschillende onderzoeken uitgevoerd waaruit ook is gebleken dat melatonine, ingenomen 's avonds voor het slapengaan, het reactievermogen en de rijvaardigheid niet beïnvloedt.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	I	21 januari 2022