

## Imipramine N06AA02, mei 2018

### Indicatie

Depressie.

### Standpunt Ephor

**Imipramine** wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van depressie wegens weinig bewijs van effectiviteit bij ouderen, anticholinerge bijwerkingen, (orthostatische) hypotensie of duizeligheid. De voorkeur bij ouderen gaat uit naar nortriptyline.(1)

Imipramine is geregistreerd voor episode van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.(2)

Imipramine is een tricyclisch antidepressivum (TCA) met matig sedatieve en sterk anticholinerge werking. Het remt de synaptische heropname van noradrenaline en serotonine in ongeveer vergelijkbare mate. De actieve metabool desipramine remt de synaptische heropname van vooral noradrenaline.(3)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is in de studies niet goed weergegeven.

#### Effectiviteit:

**Depressie:** imipramine (25-150 mg) gaf bij ouderen (n=60, gemiddelde leeftijd 72 jaar) een verbetering, gemeten met de HAM-D totale score van baseline tot week 8, van -12,8 en placebo (n=58) van -8,1. Imipramine was significant ( $p < 0,01$ ) beter ten opzichte van placebo vanaf week 2.(4)

Het gebruik van imipramine (50-200 mg) gedurende 4 weken door patiënten (gemiddelde leeftijd 68 jaar) verbeterde significant (p-waarde onbekend) de depressieve symptomen in vergelijking met placebo.(5)

**Bijwerkingen:** bij imipramine kunnen anticholinerge bijwerkingen optreden, orthostatische hypotensie, duizeligheid en/of delier (frequentie niet bekend).(2)

**Interactiepotentieel:** groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** de beschikbare data suggereert dat bij imipramine de klaring is verminderd bij ouderen.(7)

**Dosering:** bij ouderen moet met een lagere dosering van 10 mg/dag worden gestart, die geleidelijk in ongeveer 10 dagen wordt verhoogd tot 20-50 mg/dag.

**Gebruiksgemak:** 1-3x daags dosering. De tabletten mogen worden fijngemalen.

### Ervaring

**Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

**Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:**

≥65 jaar: niet bekend.

## **Praktijkervaring**

### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2016)?**

65-74 jaar: 234 mannen en 494 vrouwen

75+ jaar: 118 mannen en 443 vrouwen

Imipramine is sinds 1992 internationaal in de handel.

## **Effectiviteit**

Bij 177 ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met depressie, die gedurende 8 weken imipramine (25-150 mg), buspiron (10-60 mg) of placebo gebruikten, trad een verbetering op bij respectievelijk 70%, 61% en 42%. De klinische verbetering, gemeten met de HAM-D totale score van baseline tot week 8 was voor imipramine (n=60): -12,8, buspiron (n=54): -11,4 en placebo (n=58): -8,1. Imipramine was significant ( $p < 0,01$ ) beter in vergelijking met placebo vanaf week 2.(4)

In een onderzoek bij 60 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 68 jaar) werd in een dubbel blinde studie imipramine (50-200 mg, n=21) vergeleken met trazodon (100-400 mg, n=19) of placebo (n=20). Gedurende 4 weken verbeterde de depressie bij patiënten die imipramine of trazodon kregen significant (p-waarde onbekend) in vergelijking met placebo.(5)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Uitgaande van een verbetering van 70% van de patiënten met imipramine en 42% met placebo zou de NNT ongeveer 3 kunnen zijn.(4)

**Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?** De werking van imipramine begint in het algemeen pas na 1-2 weken merkbaar te worden.(2)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Leeftijd beïnvloedde de uitkomsten van de verandering in totale HAM-D score. Bij jongere patiënten (10-59 jaar, n=52) werd een significant groter verschil in de behandeling aangetoond tussen imipramine en placebo ( $p < 0,01$ ) dan bij ouderen.(4)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Bij 177 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) die gedurende 8 weken imipramine (n=60, 25-150 mg), buspiron (n=57, 10-60 mg) of placebo (n=60) gebruikten, trad bij het gebruik van imipramine de meeste bijwerkingen op. Deze bijwerkingen waren vooral anticholinerg van aard, zoals een droge mond, obstipatie, urineretentie of duizeligheid.(4)

In een onderzoek bij 60 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 68 jaar) werd in een dubbel blinde studie het gebruik imipramine (50-200 mg, n=21) vergeleken met trazodon (100-400 mg, n=19) of placebo (n=20). Trazodon zorgde voor minder bijwerkingen dan imipramine (exacte gegevens niet beschikbaar). Hierdoor lijkt imipramine minder

geschikt dan trazodon voor de oude populatie, die gevoeliger is voor cardiovasculaire en anticholinerge bijwerkingen.(5)

Bij 18 geriatrische patiënten (gemiddelde leeftijd niet bekend) met depressie werd het gebruik van placebo of imipramine gewijzigd naar trazodon. Imipramine zorgde voor een toename in de hartslag en werd geassocieerd met ECG-complicaties. Trazodon en placebo zorgden niet voor een toename in de hartslag of andere significante veranderingen op het ECG.(6)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

### **Anticholinerge effecten**

Anticholinerge effecten zoals een droge mond, orthostatische hypotensie of sufheid zijn gemeld (frequentie niet bekend). In een review werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine (+++) in vergelijking met imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) meer anticholinerge effecten hebben.(7) Dewan et al. concludeerden dat amitriptyline en doxepine in belangrijke mate, imipramine in matige vorm en nortriptyline in milde vorm anticholinerge bijwerkingen veroorzaken.(8)

### **Delier**

Delirium kan voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Duizeligheid**

Duizeligheid kan voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Valneiging en/of motorische functie**

Tremoren en orthostatische hypotensie kunnen voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Sedatieve effecten**

Sufheid kan optreden (frequentie niet bekend). Amitriptyline, doxepine en maprotiline hebben de meeste sedatieve effecten (+++) veroorzaken, gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).(7-9)

### **Orthostatische effecten.**

Orthostatische hypotensie kan voorkomen (frequentie niet bekend). Amitriptyline, doxepine en imipramine veroorzaken in belangrijke mate en nortriptyline slechts in beperkte mate orthostatische hypotensie.(8)

### **Invloed op voedselinname**

Misselijkheid en braken kunnen voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Hemostase**

Trombocytopenie, agranulocytose, eosinofilie, leukopenie of purpura kunnen voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Tachycardie, cardiovasculaire afwijkingen zoals sinustachycardie en andere aritmieën kunnen voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Cognitie**

Convulsies of verwarring kunnen voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Bij imipramine kunnen anticholinerge bijwerkingen optreden, orthostatische hypotensie, duizeligheid en/of delier (frequentie niet bekend).

### **Interactiepotentieel**

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en antihistaminica wordt versterkt, evenals de effecten van parasymphaticolytica. Alcohol dient te worden vermeden.

Bij combinatie met anti-arrhythmica, bétablokkers of calciumantagonisten (met name verapamil) is er een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie. Bij combinatie met klasse I antiarrhythmica en gelijktijdig kaliumuitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd.

De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyldopa, guanethidine, en clonidine (ook reserpine), kan worden verminderd.

De cardiovasculaire effecten van sympathicomimetica, zoals adrenaline, noradrenaline en amfetamine en die van neusdruppels en lokale anesthetica, die sympathicomimetica bevatten, kan worden versterkt.

Stoffen, die het mono-oxygenase enzymstelsel van de lever activeren (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, nicotine) kunnen de plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva verlagen. De plasmaconcentratie van fenytoïne kan juist hoger worden.

Cimetidine, een aantal antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazinederivaten) en alprazolam laten de plasmaconcentratie van imipramine stijgen.

Antidepressiva kunnen in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreoïdie en kunnen het antidepressieve effect versterken.

Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek.

Tricyclische antidepressiva moeten niet worden gecombineerd met MAO-remmers vanwege het gevaar van interacties. Imipramine mag niet eerder dan 2 weken na het staken van of voorafgaande aan het gebruik van de MAO-remmer worden toegepast.

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties met: 10-20 geneesmiddelen(groepen).

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Ja, strenge controle is noodzakelijk bij patiënten met een lage convulsiedrempel (bijvoorbeeld door hersenbeschadiging van verschillende etiologie, door epilepsie of alcoholisme), lever- of nierfunctiestoornissen, mictiestoornissen (bijvoorbeeld prostaathyperplasie), predispositie tot urineretentie, hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct, bijnierschors tumoren, hyperthyreoïdie, acuut nauwe kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

## **Farmacokinetiek**

Imipramine wordt in de lever gemetaboliseerd tot actief desipramine door CYP2C19 en tot inactieve metabolieten door CYP2D6. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de urine als onwerkzame metabolieten. De plasmahalfwaardetijd is gemiddeld 20 uur.(3)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Ja, de beschikbare data suggereert dat bij imipramine de klaring is verminderd bij ouderen.(10)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee, de biologische beschikbaarheid ongeveer 50%.(2)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Plasmaconcentratie bepalingen zijn beschikbaar.

## **Dosis**

Startdosis bij ouderen 1x 10 mg per dag. De dosis daarna geleidelijk verhogen in ongeveer 10 dagen tot 20-50 mg per dag.(2,3)

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** wees terughoudend bij nierfunctiestoornissen.(2)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** wees terughoudend bij leverfunctiestoornissen.(2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

1-3x daags dosering van de tablet.

Tablet fijnmalen: ja

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Niet bekend.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiters?**

De dosis moet voorzichtig opgehoogd worden bij oudere patiënten, tot de maximale dosering. Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering tenminste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan deze geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren.

Wanneer u wat ouder bent, kan het gebruik van imipramine in enkele gevallen leiden tot een bloeddrukdaling door bijvoorbeeld snel opstaan uit een zittende of liggende houding soms gepaard gaande met duizeligheid (orthostatische hypotensie) en verschijnselen zoals motorische onrust, wijde pupillen, rode huid, koorts, waarnemingen van dingen die er niet zijn en als zodanig door u zelf worden herkend (pseudo-hallucinaties) en versnelde hartslag (sinustachycardie) (oftewel anticholinerge bijwerkingen). Ouderen dienen daarom een lagere dosis te krijgen.(2)

### **Stoppen van de medicatie**

#### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Hoewel dit middel niet verslavend is kan het plotseling beëindigen van het gebruik na langdurige toediening leiden tot het optreden van de volgende verschijnselen: misselijkheid, hoofdpijn, malaise, braken, pijn in de onderbuik (abdominale pijn), diarree, slapeloosheid, nervositeit en angst. Overleg met uw arts om de dosering langzaam af te bouwen.(2)

Tricyclische antidepressiva dienen uitsluitend worden gestaakt, bijvoorbeeld vermindering van de dosis met 25% elke vier weken. Snel staken van de behandeling kan tot onttrekkingsverschijnselen leiden geassocieerd met een cholinerge rebound (b.v. agitatie, hoofdpijn, transpiratie, gastro-intestinale symptomen), parkinsonisme en evenwichtsproblemen. Dit treedt vooral op bij potente anticholinerge antidepressiva zoals imipramine.(11,12)

### **Referenties**

1. Ephor rapport – tricyclische antidepressiva (2013)  
<http://www.ephor.nl/media/1074/tricyclische-antidepressive-rapport-2013.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): imipramine [https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:3::ATC:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,50113](https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:3::ATC:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,50113)
3. Farmacotherapeutisch Kompas: imipramine  
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/imipramine#bijwerkingen>
4. Schweizer E, Rickels K, Hassman H, Garcia-España F. Buspirone and imipramine for the treatment of major depression in the elderly. J Clin Psychiatry. 1998 Apr;59(4):175-83.
5. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. J Clin Psychiatry. 1980 Jun;41(6):216-20.
6. Hayes RL, Gerner RH, Fairbanks L, Moran M, Waltuch L. ECG findings in geriatric depressives given trazodone, placebo, or imipramine. J Clin Psychiatry. 1983 May;44(5):180-3.
7. Williams GO. Management of Depression in the Elderly. Primary Care 1989,16(2); 451-474.
8. Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, et al. The Use of Antidepressants in the Elderly: 1986 and 1989. J Geriatr Psychiatry Neurol 1992;5:40-44.

9. Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J Geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
10. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Feb;24(2):141-60.
11. <http://www.ephor.nl/media/1281/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
12. <http://www.ephor.nl/media/1287/stoppcriteria versie-2 2015.pdf>