

**Dosulepine** N06AA16, mei 2018

## Indicatie

Depressie.

## Standpunt Ephor

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

Dosulepine is geregistreerd voor depressie, vooral die met vitale kenmerken. Het is sinds 1983 internationaal in de handel.(2)

Dosulepine is een tricyclisch antidepressivum met sedatieve en anxiolytische werking. Het remt de synaptische heropname van noradrenaline, serotonine en in geringe mate van dopamine. Daarnaast heeft het antihistaminerge, anticholinerge en zwakke alfa-1-adrenerge eigenschappen.(3)

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

### Effectiviteit:

**Depressie:** het gebruik van 75 mg dosulepine bij 88 ouderen (gemiddelde leeftijd 71 jaar) zorgde niet voor een significante verbetering in de effectiviteit gemeten op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).(4)

Bij het gebruik van 75 mg dosulepine bij 50 patiënten (ouder dan 60 jaar) gaf dosulepine in vergelijking met 50 mg amitriptyline na de eerste, tweede en vierde week een significant (p-waarde niet beschikbaar) betere respons.(5)

Bij het gebruik van dosulepine (50-150 mg) vergeleken met venlafaxine (50-150 mg) bij 29 patiënten (leeftijd 64-87 jaar) nam voor beide middelen de score op de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en HAM-D significant ( $p < 0,05$ ) af van baseline tot het einde van de studie. Er was een response op de MADRS met dosulepine bij 53% en met venlafaxine bij 60% van de patiënten en op de HAM-D voor beide geneesmiddelen bij 60% van de patiënten.(6)

Dosulepine (50-200 mg) vergeleken met fluvoxamine (50-200 mg) bij 52 patiënten (ouder dan 64 jaar) zorgde voor een vergelijkbare verbetering op de (MADRS) (dosulepine: 60% en fluvoxamine: 64%).(7)

**Bijwerkingen:** vaak (1-10%) treden anticholinerge bijwerkingen op, zoals een droge mond, orthostatische hypotensie of duizeligheid.

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

**Farmacokinetiek:** de eliminatiehalfwaardetijd van dosulepine is significant verlengd bij oude patiënten.

**Dosering:** bij ouderen moet met een zo laag mogelijk dosering worden gestart, stapsgewijs ophogen tot maximaal 75 mg. Aanbevolen dosering: 50-75 mg.

**Gebruiksgemak:** De capsules moeten 2-3x daags en de dragee 1x daags worden ingenomen en mogen geopend of fijn gemalen worden.

## **Ervaring**

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

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: niet goed in de studies weergegeven.

### **Praktijkervaring**

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

65-74 jaar: 91 mannen en 183 vrouwen

75+ jaar: 34 mannen en 125 vrouwen

## **Effectiviteit**

Bij 88 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar) werd het gebruik van 75 mg dosulepine vergeleken met 75 mg venlafaxine met gereguleerde afgifte gedurende 26 weken. Diverse testen werden afgenomen om de activiteiten in het dagelijkse leven en slaap te beoordelen. Het gebruik van dosulepine of venlafaxine zorgde niet voor een significante verbetering in de effectiviteit gemeten op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). De Critical Flicker Fusion (CFF) threshold CFF test meet de capaciteit van het centrale zenuwstelsel om zaken te combineren. Er was geen verschil tussen de beide middelen bij de baseline, maar een significant verschil ( $p < 0,05$ ) tussen beide middelen werd waargenomen in week 1, 2, 3, 4, 8, 12 en 20. Bij het gebruik van dosulepine daalde de CFF significant (week 1, 8 en 16) en nam de last van sedatie en moeite met wakker worden toe. Bij het gebruik van 75 mg venlafaxine nam de CFF significant toe (week 1, 2 en 4) in vergelijking met baseline.(4)

Bij 50 patiënten (ouder dan 60 jaar) werd 75 mg dosulepine met 50 mg amitriptyline met gereguleerde afgifte vergeleken. Beide geneesmiddelen werden eenmaal daags voor de nacht gedoseerd. Amitriptyline gaf in vergelijking met baseline alleen na de tweede en vierde week een significante (p-waarde niet beschikbaar) verbetering op beide schalen. Wanneer amitriptyline en dosulepine onderling werden vergeleken, gaf dosulepine na de eerste, tweede en vierde week een significant (p-waarde niet beschikbaar) betere respons.(5)

Bij 29 geriatrische patiënten (leeftijd 64-87 jaar) werd gedurende 43 dagen het gebruik van dosulepine vergeleken met venlafaxine. Gedurende 15 dagen werd getitreerd tot een dosering van 150 mg, daarna kon deze variëren van 50 tot 150 mg per dag tot het einde van het onderzoek. Voor beide geneesmiddelen nam de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) significant ( $p < 0,05$ ) af van baseline tot het einde van de studie. Er was een response op de MADRS met dosulepine bij 53% en met venlafaxine bij 60% van de patiënten. Er was een response op de HAM-D voor beide geneesmiddelen bij 60% van de patiënten.(6)

Bij 52 ouderen (ouder dan 64 jaar) is dosulepine vergeleken met fluvoxamine. De dosering was voor beide middelen 50 mg de eerste drie dagen, gevolgd door 100 mg de eerste week, wat kon worden verhoogd tot maximaal 200 mg/dag. Dosulepine zorgde voor een verbetering van 60% op de Montgomery Asberg Depression Rating Scale

(MADRS), vergeleken met fluvoxamine met een verbetering van 64% (verschil niet-significant).(7)

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

Kan niet worden bepaald.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

De werking is na een tot twee weken merkbaar in de algemene populatie.(3)

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

Niet bekend.

## **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 88 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar) werd het gebruik van 75 mg dosulepine vergeleken met 75 mg venlafaxine met gereguleerde afgifte gedurende 26 weken. Bij het gebruik van dosulepine waren de meest voorkomende bijwerkingen een droge mond, misselijkheid of hoofdpijn.(4)

Bij 50 patiënten (ouder dan 60 jaar) werd 75 mg dosulepine gedurende vier weken vergeleken met 50 mg amitriptyline met gereguleerde afgifte. Beide geneesmiddelen werden eenmaal daags voor de nacht gedoseerd. In vergelijking met amitriptyline werden bij het gebruik van dosulepine minder bijwerkingen gerapporteerd (niet significant). Bij twee respectievelijk drie patiënten in de dosulepine- en amitriptylinegroep werden kleine veranderingen op het ECG gezien. Deze cardiovasculaire effecten waren niet klinisch significant.(5)

Bij 52 ouderen (ouder dan 64 jaar) is dosulepine vergeleken met fluvoxamine. De dosering was voor beide middelen 50 mg de eerste drie dagen, gevolgd door 100 mg de eerste week, wat kon worden verhoogd tot maximaal 200 mg/dag.

Bijwerkingen die optraden bij alle patiënten waren misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en obstipatie. Bij het gebruik van dosulepine trad ook een droge mond en asthenie (lichaamszwakte) op.(7)

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

Niet bekend.

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

Nee.

### **Anticholinerge effecten**

Vaak (1-10%) komen anticholinerge effecten voor zoals een droge mond.

### **Delier**

Soms (0,1-1%) kan een delier optreden.

### **Duizeligheid**

Ja, duizeligheid komt vaak (1-10%) voor.

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

Vaak (1-10%) kan sufheid, duizeligheid of orthostatische hypotensie optreden. Soms (0,1-1%) treden tremoren op. Door deze bijwerkingen kan het valrisico worden vergroot. Bij gebruik van tricyclische antidepressiva neemt, vooral bij een leeftijd > 50 jaar, de kans op botfracturen toe.

### **Sedatieve effecten**

Soms (0,1-1%) kan verwarring of agitatie optreden.

### **Orthostatische effecten.**

Orthostatische hypotensie komt vaak (1-10%) voor.

### **Invloed op voedselinname**

Vaak (1-10%) komt verminderde maag-darmmotiliteit voor.

### **Hemostase**

Zelden (0,1-0,01%) komen eosinofilie, leukopenie, beenmergdepressie of agranulocytose voor.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Tachycardie komt vaak (1-10%) voor, soms (0,1-1%) komen cardiovasculaire afwijkingen zoals sinustachycardie en andere aritmieën voor.

### **Cognitie**

Soms (0,1-1%) komen convulsies of dysartrie voor.

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

Dosulepine kan vaak anticholinerge bijwerkingen geven. Een droge mond, (orthostatische) hypotensie of duizeligheid kunnen vaak optreden.

## **Interactiepotentieel**

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

Ja, met:

Antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica en alcohol; de sedatieve werking wordt versterkt evenals de effecten van parasymphaticolytica. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met anti-aritmica van klasse I, bèta-blokkers of calciumantagonisten (met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie.

Bij combinatie met klasse I anti-aritmica en gelijktijdig kalium-uitdrijvende diuretica dient men bedacht te zijn op een vertragend effect op de QT-tijd. De serumkaliumconcentratie dient hierbij binnen normale grenzen te worden gehouden. De bloeddrukverlagende werking van centraal werkende antihypertensiva, zoals methyldopa en clonidine (ook reserpine), kan worden verminderd.

Fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van de antidepressiva. Anderzijds remmen o.a. cimetidine en een aantal antipsychotica dit metabolisme.

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

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

Tricyclische antidepressiva moeten bij voorkeur niet worden gecombineerd met MAO-remmers vanwege het gevaar van interacties. Het gevaar bestaat hiervoor tot ongeveer 14 dagen na het staken van de behandeling met een MAO-remmer.

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

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

Het is noodzakelijk om dosulepine voorzichtig te doseren en regelmatig strenge controle uit te oefenen bij patiënten met epilepsie en organisch hersensyndroom, lever- of nierfunctiestoornissen, mictiestoornissen (bijv. prostaathypertrofie), hartaandoeningen (zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct in verband met inductie van aritmieën, verlenging van de geleidingstijd e.d.), lage bloeddruk, hyperthyreoïdie of acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

### **Farmacokinetiek**

Dosulepine wordt goed uit het maagdarmkanaal opgenomen. De belangrijkste metabole omzettingen zijn N-demethylering en S-oxidatie. De belangrijkste eliminatie-route is de renale; een klein gedeelte wordt via de faeces uitgescheiden. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van de moederstof varieert tussen de 14 en 24 uur, van de actieve metaboliet northiaden tussen de 35 en 50 uur en is bij ouderen verlengd.

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

Ja. Bij 7 jongeren (gemiddelde leeftijd 23 jaar) en 7 ouderen (gemiddelde leeftijd 71 jaar) is een enkele dosering van 25 mg dosulepine of 25 mg amitriptyline onderzocht. Voor beide geneesmiddelen waren bij ouderen de plasmaconcentraties, halfwaardetijd en klaring respectievelijk hoger, langer en verminderd in vergelijking met jongeren.(8)

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

Bij ouderen en jongeren is het gebruik van 75 mg dosulepine gedurende 4 dagen onderzocht, de absorptie, distributie en eliminatie en halfwaardetijden waren vergelijkbaar, maar de klaring was verminderd bij ouderen.(9)

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

Niet bekend.

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

Dosulepine ondergaat een uitgebreid eerste passage metabolisme in de lever. De biologische beschikbaarheid wordt geschat op 30%. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan de extractieratio minder groot zijn met een hogere biologische beschikbaarheid.

### **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 1-3x per 25 mg dag een capsule of 1x 75 mg een dragee. Start met een zo laag mogelijke dosering, de dosis kan iedere twee tot drie dagen geleidelijk worden verhoogd. De aanbevolen dosering voor ouderen is 50-75 mg per dag.(3)

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

Vanwege de afgenomen klaring bij ouderen en hun grotere gevoeligheid voor met name anticholinerge bijwerkingen is het raadzaam om met een lagere dosis te starten en de dosis geleidelijk te verhogen.(2)

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** voorzichtig doseren en regelmatig strenge controle uitvoeren.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** voorzichtig doseren en regelmatig strenge controle uitvoeren.

## Gebruiksgemak

### Doseringsfrequentie en toediening

1-3x daagse dosering van de capsule of 1x per dag de dragee, vlak voor of één uur na de maaltijd innemen.(3) De capsule mag worden geopend en de dragee mag worden fijngemalen.

### Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

## Patiënten informatie in de bijsluiter

### Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Vanwege de afgenomen klaring bij ouderen en hun grotere gevoeligheid voor met name anticholinerge bijwerkingen is het raadzaam om met een lagere dosis te starten en de dosis geleidelijk te verhogen. Zoals voor alle tricyclische antidepressiva geldt, dient de initiële dosis onder streng medisch toezicht te worden toegediend en voorzichtig te worden verhoogd. De aanbevolen dosering is 50-75 mg per dag.(2)

## Stoppen van de medicatie

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

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met dosulepine of vlak na het stoppen van de behandeling.(2)

Tricyclische antidepressiva moeten geleidelijk worden gestaakt, bijvoorbeeld de dosis met 25% elke vier weken verlagen.(10)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

tricyclische antidepressiva bij dementie, onbehandeld nauw kamerhoek glaucoom, cardiale geleidingsstoornissen, prostatisme, ziekte van Sjögren, of een voorgeschiedenis van urineretentie (risico op verergering van deze aandoeningen).(11)

Tricyclische antidepressiva als eerstelijns behandeling van depressie (hoger risico op bijwerkingen).(1)

## Referenties

1. Ephor rapport – tricyclische antidepressiva (2013)  
<http://www.ephor.nl/media/1074/tricyclische-antidepressive-rapport-2013.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) dosulepine <https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3:0:ATC:NO::P0 DOMAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,09997>
3. Farmacotherapeutisch Kompas: dosulepine  
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dosulepine>
4. Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. *J Psychopharmacol.* 2004 Jun;18(2):205-14.
5. Khan AU. A comparison of the therapeutic and cardiovascular effects of a single nightly dose of Prothiaden (dothiepin, dosulepin) and Lentizol (sustained-release amitriptyline) in depressed elderly patients. *J Int Med Res.* 1981;9(2):108-12.
6. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract.* 1997 Jun;51(4):209-13.
7. Rahman MK, Akhtar MJ, Savla NC, Sharma RR, Kellett JM, Ashford JJ. A double-blind, randomised comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. *Br J Clin Pract.* 1991 Winter;45(4):255-8.
8. Ogura C, Kishimoto A, Mizukawa R, Hazama H, Honma H, Kawahara K. Age differences in effects on blood pressure, flicker fusion frequency, salivation and pharmacokinetics of single oral doses of dothiepin and amitriptyline. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25(6):811-4.
9. Bareggi SR, Cavallaro R, Pirola R, Altamura AC. Pharmacokinetics and adverse effects of single doses of dothiepin in young and elderly subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1990;14(2):163-70.
10. <http://www.ephor.nl/media/1281/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf> (bezocht: mei 2018)
11. STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten: [http://www.ephor.nl/media/1287/stoppcriteria\\_versie-2\\_2015.pdf](http://www.ephor.nl/media/1287/stoppcriteria_versie-2_2015.pdf) (bezocht: mei 2018)