

# Doxepine

N06AA12, mei 2018

## Indicatie

Depressie.

## Standpunt Ephor

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

Doxepine is geregistreerd voor depressie, vooral die met vitale kenmerken.(2)

Doxepine is een tricyclisch antidepressivum met sedatieve werking. De werking is na 2-4 weken merkbaar.(3)

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

### Effectiviteit:

**Depressie:** doxepine (hoeveelheid niet bekend) gaf bij geriatrische patiënten (leeftijd en aantal niet bekend) een significante verbetering ten opzichte van baseline voor het gemiddelde van alle scores (niet bekend welke). Het middel was effectief als onderhoudstherapie bij oudere depressieve patiënten.(4)

Doxepine (10 tot 225 mg/dag) is bij ouderen (leeftijd niet bekend) effectief.(5)

Een lage dosering doxepine (10 tot 20 mg per dag) bij 24 oudere patiënten (leeftijd niet bekend) is effectief, er was een significant grotere reductie in depressieve symptomen in vergelijking met placebo.(6)

Doxepine en paroxetine waren even effectief bij ambulante patiënten van 60 jaar en ouder met major depressie.(7)

### Bijwerkingen:

Doxepine gaf bij ambulante patiënten van 60 jaar en ouder met major depressie significant meer anticholinerge effecten, sedatie en verwardheid dan paroxetine.(7) Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ) treedt slaperigheid of sufheid en vaak (1-10%) anticholinerge bijwerkingen, delier, duizeligheid en hypotensie.

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

**Farmacokinetiek:** voor doxepine kan bij ouderen de klaring verminderen.(8)

**Dosering:** startdosering bij ouderen 25 mg/dag, om de 2-3 dagen verhogen tot 75 mg/dag, maximaal tot 150 mg/dag. De totale dagdosis kan in de beginfase het beste worden verdeeld over twee giften.

**Gebruiksgemak:** De dosering is 1-2x daags en de capsules mogen worden geopend.

## **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: 87 mannen en 204 vrouwen  
75+ jaar: 95 mannen en 331 vrouwen

Het is sinds 1969 internationaal in de handel.

## **Effectiviteit**

Doxepine en fluoxetine (hoeveelheid niet bekend) werden gedurende een 6-weekse dubbelblinde studie vergeleken bij geriatrische patiënten (leeftijd niet bekend). Voor beide middelen was er een significante verbetering ten opzichte van baseline voor het gemiddelde van alle scores (niet bekend welke). In een opvolgende open-label studie van 48 weken werd aangetoond dat beide middelen effectief waren als onderhoudstherapie bij oudere depressieve patiënten.(4)

In twee placebo gecontroleerde studies was doxepine (10 tot 225 mg/dag) effectief bij ouderen.(5)

Een lage dosering (10 tot 20 mg per dag) doxepine bij 24 oudere patiënten (leeftijd niet beschikbaar) is gedurende drie weken effectief. Er was een significant grotere reductie in depressieve symptomen in vergelijking met placebo.(6)

Doxepine en paroxetine waren bij ambulante patiënten van 60 jaar en ouder met major depressie even effectief op verbetering van de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) totale score, de Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en de Hopkins Symptom Checklist (SCL) depressie factor score. Paroxetine was significant beter dan doxepine op de Clinical Global Impressions (CGI) schaal voor de ernst van de ziekte, de HAM-D retardation factor en de HAM-D depressieve stemming score.(7)

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

Niet bekend.

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

Niet bekend.

### **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.**

In twee placebo gecontroleerde studies werd doxepine (10 tot 225 mg/dag) bij ouderen goed verdragen.(5)

Doxepine gaf bij ambulante patiënten van 60 jaar en ouder met major depressie significant meer anticholinerge effecten, sedatie en verwardheid dan paroxetine.(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%) treedt het anticholinerg syndroom op. In een review werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine (+++) in vergelijking met imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) meer anticholinerge effecten hebben.(8) Dewan et al. concludeerden dat amitriptyline en doxepine in belangrijke mate, imipramine in matige vorm en nortriptyline in milde vorm anticholinerge bijwerkingen veroorzaken.(9) Soms (0,1-1%) een droge mond.

**Delier**

Vaak (1-10%) een delier.

**Duizeligheid**

Vaak (1-10%) duizeligheid.

**Valneiging en/of motorische functie**

Duizeligheid en hypotensie kunnen in theorie het valrisico bij ouderen verhogen.

**Sedatieve effecten**

Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ) slaperigheid of sufheid. Amitriptyline, doxepine en maprotiline hebben de meeste sedatieve effecten (+++) veroorzaken, gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).(8-10)

**Orthostatische effecten.**

Vaak (1-10%) treedt hypotensie. Amitriptyline, doxepine en imipramine veroorzaken in belangrijke mate en nortriptyline slechts in beperkte mate orthostatische hypotensie.(9)

**Invloed op voedselinname**

Vaak (1-10%) misselijkheid, soms (0,1-1%) anorexie en zelden (0,01-0,1%) een smaakstoornis.

**Hemostase**

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

**Cardiovasculaire bijwerkingen**

Tachycardie komt vaak (1-10%) voor. Soms (0,1-1%) treedt een prikkelgeleidingsstoornis op, overgaand in aritmie of hartblok.

**Cognitie**

Soms (0,1-1%) treden verwarring of hallucinaties op. Zelden (0,01-0,1%) desoriëntatie.

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

Doxepine gaf bij ambulante patiënten van 60 jaar en ouder met major depressie significant meer anticholinerge effecten, sedatie en verwardheid dan paroxetine.(7) Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ) treedt slaperigheid of sufheid op en vaak (1-10%) anticholinerge bijwerkingen, delier, duizeligheid en hypotensie.

## **Interactiepotentieel**

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

Remmers van CYP2D6 zoals SSRI's (fluoxetine, paroxetine), moclobemide, cimetidine en kinidine kunnen de plasmaspiegel van doxepine doen stijgen.

Enzyminducerende stoffen als barbituraten, carbamazepine en fenytoïne kunnen de plasmaspiegels van doxepine verlagen.

Alcohol en andere centraal dempende stoffen, versterken de werking evenals klasse I-anti-aritmica, parasymphicolytica en sympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline.

De resorptie van verschillende geneesmiddelen wordt verminderd door vertraagde maaglediging en versterkte afbraak. Het metabolisme van levodopa in de darm wordt versneld, mogelijk door vertraging van de peristaltiek.

In combinatie met MAO-remmers zijn ernstige intoxicaties (hyperpyretische en hypertensieve crises, ernstige convulsies en sterfgevallen) voorgekomen. Deze reactie kan tot 14 dagen na de laatste gift van een MAO-remmer optreden.

Schildklierhormonen versterken de werking.

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties met: 10-20 geneesmiddelen(groepen).(2)

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

Ja, strikte controle is noodzakelijk bij: epilepsie, organisch hersensyndroom, een lever- of nierfunctiestoornis, mictiestoornis (prostaathypertrofie), cardiale aandoeningen (zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris, recent myocardinfarct), hypotensie, hyperthyreoïdie of verhoogde intra-oculaire druk.(2)

## **Farmacokinetiek**

Doxepine wordt goed uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Ongeveer 55-87% van een orale dosis ondergaat first pass metabolisme in de lever. Doxepine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2 en CYP3A4 in N-desmethyl-doxepine (de actieve metaboliet) en door CYP2D6 in hydroxy-doxepine. De terminale plasmahalfwaardetijd is 8-24 uur. Doxepine wordt met de urine uitgescheiden.(2,3)

Een review toont een leeftijd gerelateerde afname in klaring. Bij ouderen met twee of meer factoren die de geneesmiddelen klaring verminderen, is er een toenemende kans op het optreden van een bijwerking en dientengevolge op het risico op vallen en het oplopen van breuken.(11)

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

Er zijn onvoldoende data om een conclusie bij ouderen te trekken.(12)

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

Doxepine (25-400 mg) gedurende gemiddeld 79 dagen bij 114 patiënten (waarvan 12% > 65 jaar) toonde, volgens populatie farmacokinetische analyse, dat leeftijd en lichaamsgewicht, een leidraad kan zijn voor individuele doxepine dosis regimes.(13)

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

Niet bekend.

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

De biologische beschikbaarheid is 13-45% door een groot first-pass-effect, Door de bij ouderen vaak aanwezige verminderde leverdoorbloeding kan de extractieratio minder groot zijn met een hogere biologische beschikbaarheid van doxepine als gevolg.

**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 25 mg/dag, om de 2-3 dagen te verhogen tot 75 mg/dag, maximaal 150 mg/dag. De totale dagdosis kan in de beginfase het beste worden verdeeld over twee giften.(3)

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

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** strikte controle is noodzakelijk

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** strikte controle is noodzakelijk.

Verlaging van de dosis kan nodig zijn.

**Gebruiksgemak****Doseringsfrequentie en toediening**

1-2x daagse dosering. Capsule mag worden geopend.

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

Niet bekend.

**Patiënten informatie in de bijsluiter****Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Doxepine mag niet worden gebruikt door oudere patiënten met een verhoogde oogboldruk (glaucoom), of moeilijkheden met plassen (urineretentie).

De éénmaal daagse dosering moet bij ouderen met grote zorgvuldigheid worden ingesteld. Ouderen zijn gevoeliger voor verschillende bijwerkingen, zoals onder meer duizeligheid bij het opstaan uit zittende of liggende houding als gevolg van te sterke bloeddrukdaling.

De toepassing van doxepine in een éénmaal daagse dosering bij geriatrische patiënten dient zorgvuldig te worden vastgesteld op grond van de conditie van de patiënt. Oudere

patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor. Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien.(2)

## Stoppen van de medicatie

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

Bij het stoppen van de behandeling dient het geneesmiddel geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van enkele weken, bijvoorbeeld de dosis met 25% elke vier weken verlagen.(14) Abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening kan onttrekkingsverschijnselen veroorzaken, zoals hoofdpijn, malaise, slapeloosheid en prikkelbaarheid.

## Referenties

1. Ephor rapport – tricyclische antidepressiva (2013)  
<http://www.ephor.nl/media/1074/tricyclische-antidepressive-rapport-2013.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) doxepine  
[https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,05899](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,05899)
3. Farmacotherapeutisch Kompas: doxepine  
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/doxepine>
4. Feighner JP, Cohn JB. Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1985 Mar;46(3 Pt 2):20-5.
5. Small GW. Tricyclic antidepressants for medically ill geriatric patients. *J Clin Psychiatry*. 1989 Jul;50 Suppl:27-31; discussion 32-3.
6. Lakshmanan M, Mion LC, Frengley JD. Effective low dose tricyclic antidepressant treatment for depressed geriatric rehabilitation patients. A double-blind study. *J Am Geriatr Soc*. 1986 Jun;34(6):421-6.
7. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T 3rd et al. Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992 Feb;53 Suppl:57-60.
8. Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989;16(2): 451-474.
9. 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.
10. Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J Geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
11. Boyce RD, Handler SM, Karp JF, Hanlon JT. Age-related Changes in Antidepressant Pharmacokinetics and Potential Drug-Drug Interactions: A Comparison of Evidence-Based Literature and Package Insert Information. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Apr;10(2):139-50.
12. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Feb;24(2):141-60.
13. Meyer-Barner M, Meineke I, Schreeb KH, Gleiter CH. Pharmacokinetics of doxepin and desmethyldoxepin: an evaluation with the population approach. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Jul;58(4):253-7.

14. <http://www.ephor.nl/media/1281/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf> (bezocht: juli 2018)