

## Indicatie

Fluvoxamine is geregistreerd voor depressie, vooral met vitale kenmerken. Daarnaast is het geregistreerd voor een obsessieve-compulsieve stoornis, deze indicatie wordt hier verder niet besproken.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Fluvoxamine** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van depressie bij ouderen vergelijkbaar met mirtazapine, paroxetine en venlafaxine binnen de groep van selectieve serotonine reuptake inhibitors bij een klein aantal in RCTs bestudeerde ouderen, een groot interactiepotentieel en matig gebruiksgemak. Er is geen significant effect ten opzichte van placebo bij patiënten met depressie en dementie als comorbiditeit.

**Citalopram** en **sertraline** zijn middelen van voorkeur binnen deze groep, vanwege aangetoonde effectiviteit bij ouderen (behalve bij depressie bij dementie), een beter bijwerkingenprofiel, een kleiner interactiepotentieel en een beter gebruiksgemak.(3)

**Dosering:** de aanvangsdosering bij ouderen is 50 mg/dag bij voorkeur 's avonds. De aanbevolen onderhoudsdosering is 100 mg per dag, indien nodig geleidelijk verhogen tot 300 mg. Een dosering van >150 mg wordt in 2-3 giften over de dag verdeeld.(1,2)

**Gebruiksgemak:** 1-3 x daagse inname, de omhulde tablet mag worden fijngemalen, maar dit kan voor een vieze smaak zorgen.

**Stoppen van de medicatie:** verminder de dosis met 25% per 4-6 weken.(4)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is klein (>100 patiënten).(5-8)

### Effectiviteit:

**Depressie:** fluvoxamine (200 mg, n=40, leeftijd 68±4 jaar) is bij depressieve ouderen vergeleken met sertraline (150 mg, n=48, leeftijd 68±6 jaar). Aan het einde van de studieperiode was de gemiddelde verandering in Hamilton Depressie Rating Scale (HAM-D) voor fluvoxamine (daling van 23,6±7,2) en sertraline (daling van 17,9±7,8) niet significant verschillend. Het percentage responders was voor fluvoxamine (72%) en sertraline (56%) ook niet significant verschillend (p=0,12).(5)

Fluvoxamine (hoeveelheid niet bekend, n=33) en imipramine (hoeveelheid niet bekend, n=29) zijn vergeleken met placebo bij ouderen (n=14) met leeftijd 60-71 jaar. Na 4 weken behandeling waren fluvoxamine (79%) en imipramine (65%) superieur ten opzichte van placebo op de Clinical Global Impression (CGI) scale (p<0,05).(6)

Fluvoxamine (50-200 mg) is vergeleken met dosulepine (50-200 mg) bij ouderen (>64 jaar, n=52). De Montgomery Asberg Depressie Rating score (MADR) verbeterde bij fluvoxamine met 64% en bij dosulepine met 60% (niet significant).(7)

Fluvoxamine (150 mg, n=22) bij oudere dementerende patiënten (leeftijd ≥65 jaar) gaf vergeleken met placebo (n=24) geen significante verbetering voor cognitief functioneren of veranderingen in gedrag.(8)

**Bijwerkingen:** bij het gebruik van fluvoxamine (hoeveelheid niet bekend) bij ouderen (60-71 jaar) kwam misselijkheid het meeste voor als bijwerking.(6)

Fluvoxamine (50-200 mg) vergeleken met dosulepine (50-200 mg) bij ouderen (>64 jaar, n=52) zorgde voor misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en constipatie, deze bijwerkingen kwamen frequent bij beide middelen voor.(7)

Anorexie, tremor, duizeligheid, palpitations/tachycardie, droge mond, misselijkheid (vooral de eerste twee weken) en braken komen vaak (1-10%) voor.(1,2)

**Interactiepotentieel:** groot met ongeveer 20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** een enkele dosering fluvoxamine (50 mg) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 73 jaar) werd vergeleken met jongeren (gemiddelde leeftijd 35 jaar). De piekconcentratie verdubbelde (respectievelijk  $31 \pm 19$  en  $15 \pm 9$  ng/ml), de oppervlakte onder de concentratie-tijd curve was ongeveer driemaal zo hoog ( $885 \pm 560$  en  $304 \pm 84$  ng/u), de halfwaardetijd was verlengd met 63% ( $21 \pm 6$  en  $13 \pm 6$  uur) en de klaring was gehalveerd ( $1,1 \pm 0,7$  en  $2,3 \pm 0,6$  l/uur/kg).(8)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

**Depressie:** de begin dosering is bij ouderen 1 x daags 50 mg. De aanbevolen onderhoudsdosering is 100 mg, indien nodig geleidelijk verhogen tot 300 mg. Een dosering > 150 mg in 2-3 doseringen over de dag verdelen.(1,2)

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

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** beginnen met een lagere dosering onder zorgvuldige begeleiding.(1,2)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** beginnen met een lagere dosering onder zorgvuldige begeleiding.(1,2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Depressie: 1-3 x daagse dosering, bij voorkeur 's avonds. De (omhulde) tablet mag worden fijngemalen, maar dit kan voor een vieze smaak zorgen. Het is het beste om de tablet zonder kauwen door te slikken met een ruime hoeveelheid water.(1)

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

Niet bekend.

## Stoppen van de medicatie

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

Verminder de dosis met 25% per 4-6 weken. Milde ontrekkingsverschijnselen kunnen binnen enkele dagen optreden, vaak verdwijnen die weer.(4)

## Ervaring

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

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: 100-150 patiënten.(5-8)

### Praktijkervaring

#### Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 1.049 mannen en 2.337 vrouwen.

≥75 jaar: 452 mannen en 1.289 vrouwen.

Fluvoxamine is sinds 1985 internationaal in de handel.

## Effectiviteit

**Depressie:** fluvoxamine (200 mg, n=40) werd gedurende zeven weken vergeleken bij depressieve ouderen (leeftijd 68±4 jaar, 62% vrouw) met sertraline (150 mg, n=48, leeftijd 68±6 jaar, 82% vrouw) in een dubbelblind gerandomiseerde trial. Het percentage responders was voor fluvoxamine (72%) en sertraline (56%) niet significant ( $p=0,12$ ) verschillend. Aan het einde van de studieperiode was de gemiddelde verandering in HAM-D score voor fluvoxamine (daling van 23,6±7,2) en sertraline (daling van 17,9±7,8) niet significant verschillend.(5)

Fluvoxamine (hoeveelheid niet bekend, n=33) is vergeleken met imipramine (hoeveelheid niet bekend, n=29) en placebo (n=14) bij ouderen (60-71 jaar, % vrouw niet bekend) in een dubbelblinde studie. Fluvoxamine en imipramine waren na 4 weken superieur ten opzichte van placebo, het percentage responders (met GCI-score ≤2) was respectievelijk 79%, 65% en 25% ( $p<0,05$ ). (6)

Fluvoxamine (50-200 mg) is vergeleken met dosulepine (50-200 mg) bij ouderen (> 64 jaar, n=52, % vrouw niet bekend) in een dubbelblinde studie. De MADR-score (Montgomery Asberg Depression Rating) verbeterde met 64% voor fluvoxamine en 60% voor dosulepine (niet significant verschillend).(7)

Fluvoxamine (150 mg) werd bij dementerende ouderen (n=22, leeftijd ≥65 jaar, % vrouw niet bekend) vergeleken met placebo (n=24) op effectiviteit in cognitief functioneren en gedragsverandering. In deze dubbelblinde studie waren na 6 weken behandeling respectievelijk 14 en 15 patiënten die de behandeling voltooiden. Voor fluvoxamine werd geen significante verbetering aangetoond voor cognitief functioneren of veranderingen in gedrag, maar wel werd een trend waargenomen richting verbetering in verwarring, angst, angst/paniek, gemoedstoestand en rusteloosheid bij oudere dementerende patiënten.(8)

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

De number needed to treat voor fluvoxamine (n=33, 60-71 jaar) voor ouderen werd berekend voor CGI (goed verbeterd): NNT=2.(6,9)

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

Nee, het effect wordt binnen 2 maanden bereikt.

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

Fluvoxamine (50-300 mg) is gedurende 6 weken in een observationele studie gebruikt door 354 jongere patiënten (leeftijd  $47 \pm 10$  jaar, 68% vrouw) en 174 ouderen (leeftijd  $66 \pm 4$  jaar, 66% vrouw). De antidepressieve response bij de ouderen was lager vergeleken met de jongeren ( $\chi^2=6,27$ ,  $p=0,01$ ). De ouderen toonden ook een significant langzamere vermindering van depressieve symptomen ( $p=0,0006$ ) ten opzichte van de jongeren. Dit verschil tussen de twee leeftijdsgroepen was na de tweede week al aanwezig en bleek onafhankelijk van andere klinische variabelen.(10)

Het gebruik van antidepressiva is bij ouderen (n= 93, leeftijd  $67 \pm 4$  jaar, % vrouw niet bekend) in een observationele studie vergeleken met jongeren (n=186, leeftijd  $47 \pm 9$  jaar, % vrouw niet bekend). Antidepressiva in dit onderzoek waren: fluvoxamine (n=231), paroxetine (n=30), venlafaxine (n=11) en sertraline (n=6). Gelijktijdig werd ook flurazepam of lithium gebruikt door 45 patiënten. Ouderen herstellen iets langzamer dan jongeren van een depressie. Oudere patiënten, die op latere leeftijd (>60 jaar) voor het eerst depressieve symptomen krijgen, vertoonden vergelijkbare symptomen als ouderen die eerder (<60 jaar) depressieve symptomen ontwikkelen, echter wel met een sneller herstel na behandeling.(11)

Fluvoxamine (50-300 mg) gaf bij 6258 patiënten (leeftijd 46 jaar, 73% vrouw) een verlaging in MADRS (68%) en Psychosomatic Symptom Scale (PSS) (66%) in een studie in de dagelijkse praktijk. In een subgroep analyse bij ouderen (n=1096, >60 jaar, % vrouw niet bekend) werd eveneens een verlaging (61%) in zowel MADRS als PSS aangetoond, de verschillen waren niet statistisch significant.(12)

De effectiviteit van fluoxetine is in een studie in de praktijk beoordeeld als 'goed' of 'zeer goed' door 69% van de ouderen (n=636, >60 jaar, % vrouw niet bekend), waar dit door 73% van de jongeren (n=1660, <60 jaar, % vrouw niet bekend) werd beoordeeld.(13)

## **Bijwerkingen en Veiligheid**

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

**Depressie:** Fluvoxamine (hoeveelheid niet bekend, n=33) is vergeleken met imipramine (hoeveelheid niet bekend, n=29) en placebo (n=14) bij ouderen tussen de 60 en 71 jaar. Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking bij fluvoxamine, bij imipramine kwam een droge mond het meeste voor.(6)

Fluvoxamine (50-200 mg) vergeleken met dosulepine (50-200 mg) bij ouderen (> 64 jaar, n=52) zorgde voor misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en

constipatie. Deze bijwerkingen kwamen frequent bij beide middelen voor, enkel voor dosulepine kwamen droge mond en asthenie voor.(7)

Fluvoxamine (100 mg) liet in een studie in de praktijk gedurende 6 weken bij ouderen met depressie (n=11, leeftijd niet bekend) geen cardiale bijwerkingen zien.(14)

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Nee. Ouderen (leeftijd 65-97 jaar, n=4843) geïncludeerd in wereldwijde postmarketing studies verdroegen fluvoxamine vergelijkbaar met de algemene populatie. Van de patiënten rapporteerde 46% een bijwerking, waarvan 3% een ernstige bijwerking. Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking (15%).(15)

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

Nee.

**Anticholinerge effecten:** vaak (1-10%) een droge mond.

**Delier:** soms (0,1-1%) hallucinaties, verwardheid.

**Duizeligheid:** vaak (1-10%) duizeligheid.

**Valneiging en/of motorische functie:** vaak (1-10%) tremor. Soms (0,1-1%) extrapiramidale symptomen, ataxie, myalgie.

**Sedatieve effecten:** vaak (1-10%) slaperigheid.

**Orthostatische effecten.:** soms (0,1-1%) (orthostatische) hypotensie.

**Invloed op voedselinname:** vaak (1-10%) anorexie, misselijkheid (vooral de eerste 2 weken), braken. Smaakverstoring (frequentie niet bekend).

**Hemostase:** bloedingen (maagdarmbloedingen) zijn gemeld (frequentie niet bekend).

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** vaak (1-10%) palpitations/tachycardie.

**Cognitie:** zelden (< 0,1%) convulsies, manie.

## **Interactiepotentieel**

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

#### *Cyp-middelen*

Fluvoxamine remt het metabolisme van CYP1A2-remmers. Het is een sterke remmer van CYP1A2 en CYP2C19 en een matige remmer van CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4.

#### *Afname*

De concentratie fluvoxamine daalt door nevirapine.

Fluvoxamine versterkt het metabolisme van carbamazepine en fenytoïne.

In het geval waarbij pro-drugs worden geactiveerd door CYP-enzymen, zoals clopidogrel, kunnen de plasmaconcentraties van het werkzame bestanddeel of metaboliet lager zijn.

### *Toename*

Fluvoxamine mag niet samen gegeven worden met terfenadine of astemizol omdat de plasmaconcentraties van deze middelen verhoogd kunnen worden, wat resulteert in een toegenomen risico op QT-prolongatie/Torsade de pointes.

Een verhoging van tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, imipramine, amitriptyline) en neuroleptica (bijv. clozapine, olanzapine, quetiapine) die voornamelijk gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 1A2, is waargenomen.

Gecombineerd gebruik van fluvoxamine en geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index, (zoals tacrine, theophylline, methadon, mexiletine en ciclosporine), dient zorgvuldig bewaakt te worden.

De plasmaconcentraties van benzodiazepines, die oxidatief worden gemetaboliseerd (bijv. triazolam, midazolam, alprazolam en diazepam), zijn waarschijnlijk verhoogd. De plasmaconcentratie van ropinirol en propranolol kunnen verhoogd zijn.

### *Overig effect*

De serotonerge effecten van fluvoxamine kunnen versterkt worden bij gebruik in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van tramadol, triptanen, SSRI's en preparaten die sint-janskruid bevatten). Lithium (en mogelijk ook tryptofaan) versterkt de serotonerge effecten van fluvoxamine. Fluvoxamine mag niet gebruikt worden in combinatie met MAO-remmers, inclusief linezolid, vanwege het risico op het serotoninesyndroom.

Bij patiënten die zowel met orale anticoagulantia als fluvoxamine behandeld worden, kan het risico op bloedingen verhoogd zijn.

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, verhoogde intra-oculaire druk of risico op acute nauwe kamerhoek glaucoom of diabetes. Bij hartaandoeningen: wegens gebrek aan klinische ervaring wordt aanbevolen goed op te letten bij patiënten die een acuut myocard infarct hebben gehad.(1)

### **Farmacokinetiek**

Fluvoxamine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, onder andere via CYP2D6 tot tenminste negen (inactieve) metabolieten. De eliminatie is via de nieren als metaboliet, waarbij 4% onveranderd wordt uitgescheiden. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is ongeveer 13-15 uur na een enkelvoudige dosis en iets langer (17-22 uur) na meervoudige dosering.(3)

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

Een single-dose fluvoxamine (50 mg) werd toegediend aan jongeren (n= 10, leeftijd 35±7 jaar, 0% vrouw), ouderen (n=10, leeftijd 73±7 jaar, 0% vrouw) en ouderen met chronisch hartfalen (n=10, leeftijd 79±6 jaar, 0% vrouw), de concentratie werd gemeten in bloedplasma tot 96 uur. Hartfalen had geen significant effect op farmacokinetische parameters bij ouderen. Leeftijd had invloed op alle farmacokinetische hoofdparameters

van fluvoxamine. Voor gezonde ouderen in vergelijking met gezonde jongeren was de piekconcentratie ongeveer verdubbeld (respectievelijk  $31 \pm 19$  en  $15 \pm 9$  ng/ml, 95% BI 16 (3; 29),  $p < 0,05$ ), de oppervlakte onder de concentratie-tijd curve ongeveer driemaal zo hoog (respectievelijk  $885 \pm 560$  en  $304 \pm 84$  ng/u, 95% BI 581 (205; 957)  $p < 0,05$ ). De halfwaardetijd was verlengd met 63% (respectievelijk  $21 \pm 6$  en  $13 \pm 6$  uur, 95% BI 8,2 (2; 14)  $p < 0,01$ ) en de klaring gehalveerd (respectievelijk  $1,1 \pm 0,7$  en  $2,3 \pm 0,6$  l/uur.kg, 95% BI -1,2 (-1,8; -0,5),  $p < 0,001$ ). (16)

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

Meervoudige doseringen van fluvoxamine (50 mg) is bij jongeren (n=6, leeftijd 25-30 jaar) vergeleken met ouderen (n=14, leeftijd 63-77 jaar). De eliminatie halfwaardetijd was bij jongeren gemiddeld 22 (range 15-29) uur en bij ouderen 25 (range 16-34) uur, dit verschil was niet statistisch significant. (17)

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

Nee. De plasmahalfwaardetijd van fluvoxamine is na een enkelvoudige dosis 13 tot 21 uur. Na meervoudige toediening is de plasmahalfwaardetijd verlengd tot 17-25 uur. (3,16,17)

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

Nee, de absolute biologische beschikbaarheid is 53%. (1,2)

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

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiters**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiters?**

Niet beschikbaar. (1)

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiters [fluvoxamine](#).
2. Preparatetekst Farmacotherapeutisch Kompas [fluvoxamine](#).
3. Ephor rapport\_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
5. Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. J Clin Psychopharmacol 2005; 25: 471-475.
6. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data. Int Clin Psychopharmacol. 1986 Jul;1(3):221-30.
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. Olafsson K, Jørgensen S, Jensen HV, Bille A, Arup P, Andersen J. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. Acta Psychiatr Scand. 1992 Jun;85(6):453-6.

9. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord.* 2002 May;69(1-3):47-52.
10. Zanardi R, Cusin C, Rossini D, De Ronchi D, Serretti A. Comparison of response to fluvoxamine in nondemented elderly compared to younger patients affected by major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Dec;23(6):535-9.
11. Mandelli L, Serretti A, Zanardi R, Rossini D, De Ronchi D, Tarricone I, Colombo C. Antidepressant response in the elderly. *Psychiatry Res.* 2007 Jul 30;152(1):37-44.
12. Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica.* 1987;5(1):40-9.
13. Stollmaier W, Cimander KF, Wagner W. Efficacy and tolerance of fluvoxamine (Fevarin®) in depressive syndromes in the practice. The results of a multicentred study on 2296 patients. *Nervenheilkunde* 1989; 8:247-252
14. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, et al. Cardiac side-effects of two selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Nov; 13 (6): 263-7
15. Wagner W, Houser V, Wong LF. The safety profile of fluvoxamine in elderly patients. *Hum Psychopharm* 1996 Jul-Aug; 11:267-72.
16. Orlando R, De Martin S, Andrighetto L, Floreani M, Palatini P. Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Mar;69(3):279-86.
17. de Vries MH, Raghoobar M, Mathlener IS, et al. Single and Multiple Oral Dose Fluvoxamine Kinetics in Young and Elderly Subjects. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 493-498.