

Nr.:	Selektive serotonin reuptake hæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin reuptake hæmmere (SNRI) noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSA) og selektive noradrenalin re-uptake hæmmere (NaRI) antidepressiva.
Emne	Lægemidler med påvirkning af serotoninomsætningen , selektive og ikke selektive (noradrenerge) midler indgår. Midlerne anvendes til depressionsbehandling samt visse angsttilstande, obsessive-kompulsive tilstande samt til visse kroniske svære smerter. Synonymer: Lykkepiller. Midlerne omfatter citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertraline, duloxetin, venlafaxin, mirtazapin og reboxetin.
Afgrænsning	Inkluderer ikke cykliske antidepressiva, Lithium og MAO-hæmmere. Se særskilte instrukser.
Virkningsmekanisme	Virningen udøves via en specifik hæmning af reabsorptionen af serotonin samt noradrenalin i vekslende grad. Stofferne har svag antikolinerg effekt. Forgiftningsbilledet kan opfattes som en aggravering af stoffernes fysiologiske effekt (øget serotonerg hhv. noradrenerg stimulation). Lægemidlerne har færre (specielt færre kardiovaskulære og anticholinerge) bivirkninger end cykliske antidepressiva. Der er kun rapporteret om få dødsfald ved overdosering med lægemidlerne i monoterapi.
Kinetik	Fluoxetin omdannes i leveren til norfluoxetin, som udviser samme farmakologiske aktivitet som modersubstansen. Plasmahalveringstid for henholdsvis fluoxetin og norfluoxetin er 2-3 dage og 7-9 dage, hvilket medfører, at steady state-koncentrationer af de to stoffer først indtræder efter flere ugers behandling, og at stofferne først er elimineret fra kroppen flere uger efter seponering. Fluoxetin og norfluoxetin udviser mætningskinetik. Proteinbinding 80-95%. Kun 1-2% af de aktive substanser udskilles uændret gennem nyrerne. Citalopram og sertraline omdannes ligeledes i leveren, men til lidt farmakologisk aktive metabolitter, som under behandling forekommer i lave koncentrationer i plasma. Steady state-koncentration i plasma indtræder inden for en uge. Ca. 12% af indgivet citalopram udskilles uændret gennem nyrerne, for sertralins vedkommende drejer det sig kun om 1-2%. Citaloprams plasmaproteinbinding er ca. 50% og sertralins ca. 98%. Escitalopram er S-formen af citalopram. In vitro-undersøgelser har vist, at S-citalopram har en ca. 30 gange højere affinitet for serotonin reuptake-transportsystemet end R-citalopram. Dette er bekræftet i in vivo-undersøgelser. Dvs. at den farmakologiske effekt af citalopram næsten udelukkende skyldes S-formen. Escitalopram omdannes i leveren til aktive metabolitter. Både modersubstans og metabolitter udskilles delvist i form af glukuronider. Plasmahalveringstiden for modersubstansen er ca. 30 timer, noget længere for ældre. Halveringstiden for metabolitterne er væsentlig længere. Fluvoxamin og paroxetin omdannes ligeledes i leveren, men til inaktive metabolitter. Steady state-koncentration i plasma indtræder inden for 2 uger. Udskilles gennem nyrerne og med fæces. Plasmaproteinbindingen er ca. 95% for paroxetin og 80-95% for fluvoxamin. Venlafaxin absorberes fra mave-tarmkanalen, men undergår betydelig førstestepassage-metabolisme i leveren via CYP2D6 til den ækvipotente hovedmetabolit, O-desmethylvenlafaxin og to mindre aktive metabolitter, N-desmethylvenlafaxin og N,O-didesmethylvenlafaxin. Maksimal plasmakoncentration af venlafaxin og O-desmethylvenlafaxin nås efter 2-4 timer. Steady state-plasmakoncentration nås inden for ca. 3 døgn. Proteinbindingen er ca. 30%. Fordelingsvolumen ca. 7 l/kg. Plasmahalveringstiden er ca. 5 timer for venlafaxin og ca. 11 timer for O-desmethylvenlafaxin. 1-10% udskilles uomdannet gennem nyrerne, ca. 30% som O-desmethylvenlafaxin. Depotkapslerne (polydepot) er ved en særlig farmaceutisk formulering fremstillet således, at kontinuerlig afgift finder sted over et længere tidsrum. Maksimal plasmakoncentration af venlafaxin og O-desmethylvenlafaxin nås efter ca. 6 timer, henholdsvis ca. 9 timer. Mirtazapin har en biotilgængeligheden er ca. 50%. Maksimal plasmakoncentration nås efter 1-2 timer. Steady state-plasmakoncentration nås inden for 3 - 4 dage. Proteinbindingen er ca. 85%. Metaboliseres i leveren via CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2 til bl.a. demethylmirtazapin, som er farmakologisk aktiv. Plasmahalveringstiden er 20-40 timer. Ca. 4% udskilles uomdannet gennem

	<p>nyrerne. Reboxetin har en biotilgængelighed på ca. 60%. Maksimal plasmakoncentration nås efter ca. 2 timer. Metaboliseres i leveren via CYP3A4. Plasmahalveringstiden er ca. 13 timer. Hos nogle ældre er der fundet let nedsat clearance. Ca. 10% udskilles uomdannet gennem nyrerne.</p> <p>Alle stofferne har et stort fordelingsvolumen og kan derfor ikke fjernes ved hæmodialyse.</p> <p>De fleste af lægemidlerne er både substrat for -og flere af dem- potente hæmmere af det enzym (CYP 2D6), der hovedansvarlig for omdannelsen til de aktive metabolitter. Dette kan medføre en risiko for farmakokinetisk interaktion med andre lægemidler, der omdannes af dette enzymesystem, såvel ved terapeutiske som ved toksiske doser. Endvidere er der risiko for farmakodynamisk interaktion med andre stoffer, der øger serotonin-koncentrationen (serotonergt syndrom). Se "risikovurdering".</p> <p>Ved overdosering med stofferne kan Tmax være forsinket i op til 24 timer.</p>																														
Risikovurdering	<p>Ved indtagelse i monoforgiftning har lægemidlerne en stor toksisk-terapeutisk ratio. Indtagelse af 5 - 10 x terapeutisk dosis i monoforgiftning giver oftest kun lette til moderate forgiftningssymptomer.</p> <table border="1" data-bbox="347 851 1544 2067"> <thead> <tr> <th>Lægemiddel</th> <th>Handelsnavn</th> <th>Døgndosis (mg)</th> <th>Toksiske symptomer. Dosis (mg)</th> <th>Maksimal tolereret dosis (mg)</th> <th>Minimal letal dosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSRI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Citalopram</td> <td>Akarin Cipramil Citadur Citaham Citalopram</td> <td>20 - 40 mg</td> <td>Voksne: Lette: Op til 600 Moderate: 600 - 2000 Svære: > 2000 Børn: 40 -</td> <td>Voksne: 5200</td> <td>Voksne: 840</td> </tr> <tr> <td>Escitalopram</td> <td>Cipralext Entact</td> <td>10 - 20 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fluoxetin</td> <td>Afeksin Fluoxetin Flutin Folizol Fintex Fonzac</td> <td>20 - 30 (-60) mg</td> <td>Voksne: Lette: < 100 - 600 Moderate.: 600 - 1000 Svære: 1000 - 3000 Børn: Lette: 10 - 60</td> <td>Voksne: 3000 Børn: 43 mg/kg</td> <td>Voksne: 1200</td> </tr> </tbody> </table>	Lægemiddel	Handelsnavn	Døgndosis (mg)	Toksiske symptomer. Dosis (mg)	Maksimal tolereret dosis (mg)	Minimal letal dosis (mg)	SSRI						Citalopram	Akarin Cipramil Citadur Citaham Citalopram	20 - 40 mg	Voksne: Lette: Op til 600 Moderate: 600 - 2000 Svære: > 2000 Børn: 40 -	Voksne: 5200	Voksne: 840	Escitalopram	Cipralext Entact	10 - 20 mg				Fluoxetin	Afeksin Fluoxetin Flutin Folizol Fintex Fonzac	20 - 30 (-60) mg	Voksne: Lette: < 100 - 600 Moderate.: 600 - 1000 Svære: 1000 - 3000 Børn: Lette: 10 - 60	Voksne: 3000 Børn: 43 mg/kg	Voksne: 1200
Lægemiddel	Handelsnavn	Døgndosis (mg)	Toksiske symptomer. Dosis (mg)	Maksimal tolereret dosis (mg)	Minimal letal dosis (mg)																										
SSRI																															
Citalopram	Akarin Cipramil Citadur Citaham Citalopram	20 - 40 mg	Voksne: Lette: Op til 600 Moderate: 600 - 2000 Svære: > 2000 Børn: 40 -	Voksne: 5200	Voksne: 840																										
Escitalopram	Cipralext Entact	10 - 20 mg																													
Fluoxetin	Afeksin Fluoxetin Flutin Folizol Fintex Fonzac	20 - 30 (-60) mg	Voksne: Lette: < 100 - 600 Moderate.: 600 - 1000 Svære: 1000 - 3000 Børn: Lette: 10 - 60	Voksne: 3000 Børn: 43 mg/kg	Voksne: 1200																										

	Lægemiddel	Handelsnavn	Døgndosis (mg)	Toksiske symptomer. Dosis (mg)	Maksimal tolereret dosis (mg)	Minimal letal dosis (mg)
	Fluvoxamin	Fevarin	100 - 150 mg	<u>Voksne:</u> Lette - moderate: < 1000 Moderate - svære: 1000 - 6000 <u>Børn:</u> 50 mg har givet serotonergt syndrom	Voksne: 6000	
	Paroxetin	Paroxetin Serodur Seroxat	20 – 40 (-60) mg	<u>Voksne:</u> Lette - moderate: 10 - 300 Moderate - svære: 300-1000 Alvorlige: > 3000 <u>Børn:</u> Lette-moderate: 10 - 120	Voksne: 3600	
	Sertralin	Sertralin Zoloft	50 – 100 (-200) mg	<u>Voksne:</u> Lette - moderate: 50 - 500 Moderate - svære: 500 - 4000 <u>Børn:</u> Lette - moderate: Op til 400 mg Serotonergt syndrom er set efter 100 mg	Voksne: 13500	Voksne: 2500

Lægemiddel	Handelsnavn	Døgndosis (mg)	Toksiske symptomer. Dosis (mg)	Maksimal tolereret dosis (mg)	Minimal letal dosis (mg)
SNRI					
Duloxetin	Cymbalta	60 mg			
Venlafaxin	Efexor	75 - 150 (-375) mg	Voksne: Lette - moderate: 375 - 900 Svære: > 900	Voksne: 15000 Børn: 5.5 mg/kg?	Voksne: 3000
NaSSA					
Mirtazapin	Arintapin Combar Mirtazapin Remeron	15 - 45 mg	Voksne: Lette: 100 - 300 mg Moderate: 300 - 900 Moderate - svære: > 900 Børn: Lette - moderate: 15 - 60 mg	Voksne: 2000	
NaRI					
Reboxetin	Edronax	8 - 10 (-12) mg		Voksne: 240	

Der er ikke påvist sammenhæng mellem plasmakoncentrationen og kliniske effekter. Der synes at foreligge dosisafhængighed ved optræden af bivirkninger.

Risikopatienter

Ældre samt patienter med nedsat lever- og nyrefunktion.

Selvom QRS-forlængelse er rapporteret ved overdosering med disse stoffer, må forgiftning med et CA mistænkes ved QRS-forlængelse.

Citalopram- og escitalopram overdosering kan medføre sent debuterende (24 timer) QT-forlængelse.

Interaktioner

Ved indtagelse af lægemidlerne sammen med interagerende stoffer er der risiko for svære bivirkninger.

Generelt er de **farmakodynamiske interaktioner** betydeligt vigtigere end de farmakokinetiske i forbindelse med overdosering.

	<p>Indtagelse af flere stoffer, der øger serotonin-koncentrationen (specifikke serotoningenoptagshæmmere og serotonin- og noradrenalinvirkende præparater, MAO-hæmmere, lithium og tricykliske antidepressiva, valproat, levodopa, bromokriptin, sumatriptan, tramadol, amfetamin, ecstasy, cocain, tryptaminer) kan give anledning til det serotonerge syndrom (se "klinisk manifestation").</p> <p>Farmakokinetiske interaktioner. Fluvoxamin er en kraftig hæmmer af et bestemt lægemiddeloxiderende enzym (CYP1A2) i leveren. Indgift af fluvoxamin medfører udtalt stigning af serumkoncentrationen af propranolol og tricykliske antidepressiva, theophyllin og clozapin, som alle nedbrydes af CYP1A2. Sertralin nedbrydes ikke af CYP2D6, men de øvrige SSRI hæmmer i varierende grad CYP2D6 medførende risiko for interaktioner med forskellige antiarytmika, batablokkere, antipsykotika, opioider og tricykliske antidepressiva. Fluoxetin og paroxetin er de kraftigste hæmmere, hvorfor der specielt ved indtagelse af disse stoffer kan være indikation for dosisreduktion af farmaka, der er substrater for CYP2D6. Citalopram kan muligvis forstærke sumatriptans serotonerge bivirkninger. SSRI kan øge virkningen af perorale antikoagulantia eller lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen - kutane blødningsanomalier i form af ekymoser og purpura er beskrevet. Betydningen af den øgede plasmakoncentration af ovenstående lægemidler i relation til kliniske effekter ved overdosering kendes ikke.</p>
Klinik manifestation	<p>Symptomer debuterer oftest indenfor 6 timer efter indtagelse.</p> <p>Doser mindre end 500 mg giver sjældent alvorlige symptomer.</p> <p>Akutte manifestationer ved overdosering er kvalme, opkastninger, svimmelhed, og CNS påvirkning med sedation, alternativt let agitation, samt sinustakykardi. Coma og kramper, QT- og QRS-forlængelse, ST-forandringer, Torsades de pointes samt AV-blok kan ses, men oftest kun efter stor overdosering. Kramper kan ses tidligt uden forudgående CNS-depression.</p> <p>Selvom QRS-forlængelse er rapporteret ved overdosering med disse stoffer, må forgiftning med et CA mistænkes ved QRS-forlængelse.</p> <p>(Citalopram- og escitalopram overdosering (er set efter indtagelse af mere end 600 mg citalopram) kan medføre sent debuterende (24 timer) QT-forlængelse.)</p> <p>Anticholinerge symptomer med pupildilatation og mundtørhed er beskrevet. Tremor, agitation, bradykardi og hypertension er også beskrevet.</p> <p>Serotoninsyndromet er betegnelsen for en alvorlig komplikation til behandling med lægemidler, der potenserer den serotonerge neurotransmission. Tilstanden beror på en hyperserotonerg tilstand i hjernestamme og rygmarv. Man antager, at navnlig en overstimulation af 5-HT_{1A}-receptorerne er afgørende.</p> <p>Under behandling med specifikke serotoningenoptagshæmmere og serotonin- og noradrenalinvirkende præparater kan dette toksiske syndrom optræde.</p> <p>Som regel udvikles syndromet som følge af lægemiddelinteraktion med specifikke serotoningenoptagshæmmere og serotonin- og noradrenalinvirkende præparater, MAO-hæmmere, lithium og tricykliske antidepressiva, valproat, levodopa, bromokriptin, sumatriptan, tramadol, amfetamin, ecstasy, cocain eller tryptaminer.</p> <p>Klinisk billede: Hovedsymptomer er hypertermi ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) og muskelspæmmer, ledsaget af en række andre symptomer, hvoraf mindst 3 af disse er til stede ved fuldt udviklet serotoninsyndrom: Ændring af mental status (konfusion, hypomani), agitation, hyper- eller hypotension, takykardi, diarré, mydriasis, øget svedtendens (adskiller dette serotonerge toksidrom fra det anticholinerge toksidrom, hvor der ses</p>

	<p>tør hud), kulderystelser, tremor, ukoordinerede bevægelser og hyperrefleksi. Kramper, rhabdomyolyse, acidose, nyresvigt, respirationssvigt, DIC og ARDS er beskrevet. Andre årsager til symptomerne, som fx infektion, metaboliske forstyrrelser, abstinenser eller stofmisbrug, skal være udelukket.</p> <p>Tilstanden udvikles ofte meget hurtigt, dvs. inden for minutter til timer efter tabletindtagelse. Dødeligt forløbende tilfælde er beskrevet. Tilstanden forsvinder ila. 24 timer efter seponering af det/de udløsende agens.</p> <p>Dette er i modsætning til det maligne neuroleptikasyndrom, som udvikles over dage til uger efter eksponering, og kan persistere op til en uge efter seponering af det/de udløsende agens.</p>
Undersøgelser	<p>EKG i 12 afledninger</p> <p>B-glukose, Na, K, Syre-base status, creatinin, calcium, magnesium, Se-paracetamol ved intenderet overdosering. Ved mistanke om rhabdomyolyse myoglobin, CK, leukocytter, levertal</p>
Behandling	<p>Initialbehandling</p> <p><u>Aktivt kul:</u> Gives hvis patienten kommer inden for 6 timer efter formodet indtagelse. Dosis voksne 50 g. Børn 1g pr. kg.</p> <p>Obs. Svær citalopram- og escitalopram overdosering kan medføre sent debuterende (24 timer) QT-forlængelse, hvorfor enhver patient med en intenderet overdosering med citalopram og escitalopram bør indlægges og gives kul.</p> <p>Kul -og indlæggelse- kan undlades hos <u>asymptomatiske voksne</u> patienter, der har indtaget mindre end 10 x mindste definerede døgndosis (DDD). Oftest vil dette gælde efter en uintenderet indtagelse (indtagelse ved uheld/forveksling).</p> <p>Kul -og indlæggelse- kan endvidere undlades hos <u>asymptomatiske børn</u>, der har indtaget mindre end nedenstående doser:</p> <p>Fluoxetin: < 40 mg Fluvoxamin: < 50 mg (obs. 50 mg fluvoxamin har udløst serotonergt syndrom hos en 11-årig) Venlafaxin: < 75 mg Paroxetin: < 40 mg Sertralin: < 100 mg Citalopram: < 20 mg Escitalopram: 10 mg Mirtazapin: < 30 mg Reboxerin: < 4 mg</p> <p>Hvis barnet hjemme udvikler symptomer på forgiftning skal det altid indlægges og have kul.</p> <p><u>Ventrikelaspiration:</u> Hvis patienten kommer inden for 1 time og der er taget større gram-doser (> 5 g), kan der også foretages ventrikelaspiration, og herefter gives kul.</p> <p><u>Ipecac:</u> Brugen frarådes.</p> <p><u>Multiple doser aktivt kul:</u> Hvis der er indtaget mere end 10 g lægemidde, eller patienten er forgiftet med depotpræparater (Venlafaxin Depot), bør der gives mindst 1 ekstra dosis kul. Dosis 50 g/4. time. Børn 1g/kg/4. time; gentages 2-3 gange</p> <p><u>Alkalinisering:</u> uvirksomt <u>Dialyse:</u> uvirksomt <u>Plasmaferese:</u> uvirksomt</p>

	<p>Symptomatisk behandling</p> <p>Kramper. Diazepam: 5 - 10 mg iv. Børn:</p> <p>QRS-interval > 100 msek., gives NaHCO₃ (84 g/l) , 100 ml. = 100 mmol (børn: 1mmol/kg) over 15 min. som bolus (også selvom, der ikke er ledsagende acidose, idet NaHCO₃ virker ved såvel at øge den ekstracellulære natrium-koncentration som ved at øge pH), efterfulgt af ny bolus eller infusion med 100 - 150 mmol NaHCO₃ i 1 liter 5 % Glucose over 4 - 6 timer ved fortsat QRS forlængelse. Torsades de pointes arytmi gives Magnesiumsulfat.</p> <p>Rehydrering ved behov</p> <p>Hypotension: pressorstøtte med dobutamin, noradrenalin.</p> <p>Behandling af det serotonerge syndrom: Seponering af al medicin. De fleste patienter kommer sig inden for få dage efter seponering og Diazepam: Diazepam: 5 - 10 mg iv. Børn Afkøling Evt. muskelrelaksantia: rocuron (Esmeron) iv. eller pancuron (Pavulon) iv.</p> <p>Indgift af flumazenil/Lanexat er kontraindiceret, da et evt. samtidigt indtaget benzodiazepin kan beskytte mod udvikling af kramper.</p> <p>Behandling af den sent ankomne patient Hvis patienten først ankommer 8-12 timer (ved almindelige præparater) efter formodet indtagelse, og 1 døgn efter indtagelse af depotpræparater, og <u>patienten ikke har frembudt symptomer/EKG forandringer</u>, kan patienten sendes hjem/til psykiatrisk vurdering. Har patienten symptomer behandles disse som anført.</p>
Observation og monitorering	<p>Baseline ved indlæggelsen Klinik: BT, puls, bevidsthedsniveau, hjerte, respiration Paraklinik: EKG i 12 afledninger. Evt. Telemetri (se nedenfor), B-glucose, Na, K, creatinin, calcium, magnesium, syre-base status. Se-paracetamol ved intenderet overdosering. Ved klinisk tegn på rhabdomyolyse myoglobin, CK og levertal.</p> <p>Behov for telemetri varierer, og skal altid foretages i følgende situationer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ved indtagelse af doser over 10 x terapeutisk døgndosis</u> • <u>Ved EKG forandringer</u> • <u>Ved symptomer (sløvhed, kramper eller symptomer på begyndende serotonergt syndrom) skal patienten telemetres i 24 timer eller til 12 - 24 timer efter EKG er normaliseret.</u> <p><u>EKG skal altid tages ved ankomsten. Hvis dette er normalt og patienten IKKE har symptomer (sløvhed, kramper eller symptomer på begyndende serotonergt syndrom) er kontinuerlig kardial monitorering (telemetri) IKKE påkrævet.</u></p>
Opfølgning	
Supplerende oplysninger	
Referencer	Micromedex Svenske vejledninger 2004

	Goldfrank`s Toxicologic emergencies. 7 edition	
Bilag		
Udarbejdet af: Lene Reuther (LR15)	Målgruppe: <i>Giftinformationens personale</i>	
Godkendt af: <i>Overlæge Kim Dalhoff (KD10)</i>		
Høring: <i>Signatur fra ansvarlige på de 2 øvrige afdelinger</i>		Sidst ajourført den: 10-08-06