



LÄKEMEDELSBEHANDLING VID EPILEPSI HOS BARN

IVETT KÖRHEGYI

Neurologimottagning Barn, DSBS

Utbildningsdag, Terapigrupp Barn Göteborg

2024.10.25.

Farmakologisk behandling

- **Symtomatisk behandling**
- Indikation för underhållsbehandling:
 - **efter två oprovocerade anfall** - över 70% risk för ytterligare anfall (efter första 40%)
 - **ett oprovocerat anfall + risk för ytterligare anfall** är stor
 - **epileptiska syndrom**
- Anfallstyp?
- **Etiologi? Epilepsisyndrom? Genetisk epilepsi (t.ex. Dravet-syndrom)**
- Ålder, kön, **samsjuklighet**
- Lever-njurfunktion
- Biverkningar-spektrum

Indikation
Åldersgräns
”Off-label”

Läkemedelsbehandling av epilepsi – behandlingsrekommendation

Sammanfattning

- Underhållsbehandling av epilepsi är symtomatisk. Grundregeln är att behandla efter två oprovocerade anfall, men ett oprovocerat anfall kan räcka om risken för ytterligare anfall är stor.
- Antiepileptika väljs utifrån anfallstyp. Hänsyn tas också till faktorer som ålder, kön, epilepsisyndrom, annan behandling, biverkningar och samsjuklighet.
- Behandling inleds med ett antiepileptiskt läkemedel i monoterapi, som provas ut i lägsta effektiva dos. Målet är anfallsfrihet utan biverkningar.
- Rekommenderat förstahandsval vid behandling av barn och vuxna med fokala anfall med eller utan utveckling till bilaterala tonisk-kloniska anfall är karbamazepin, lamotrigin eller levetiracetam. Till äldre rekommenderas lamotrigin eller levetiracetam.
- Rekommenderat förstahandsval vid behandling av barn och vuxna med generaliserade tonisk-kloniska anfall är lamotrigin, levetiracetam eller valproat. Valproat är dock kontraindicerat hos flickor och kvinnor i fertil ålder, om inte villkoren i särskilt graviditetspreventionsprogram är uppfyllda.
- Vid absens epilepsi utan generaliserade tonisk-kloniska anfall rekommenderas etosuximid.
- Vid behandlingssvikt på ett första läkemedel provas i första hand alternativ monoterapi, i andra hand kombinationsbehandling. Tillräcklig evidens saknas för att bedöma effektskillnader mellan olika specifika läkemedelskombinationer.
- Vid läkemedelsresistent epilepsi bör man tidigt ta ställning till remiss för avancerad utredning.
- För kvinnor med epilepsi bör läkemedelsbehandlingen ses över inför planerad graviditet med målet att säkerställa bästa möjliga anfallskontroll och minsta möjliga risker för fostret relaterat till läkemedelsbehandling.
- Konvulsivt status epilepticus bör behandlas utan dröjsmål, parallellt med utredning, för att minimera risken för komplikationer och negativa långtidseffekter.
- Psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet hos personer med epilepsi behandlas väsentligen enligt samma principer som motsvarande tillstånd utan samtidig epilepsi. Personer med epilepsi riskerar att få otillräcklig behandling vid depression och ADHD på grund av oomöjlig oro för försämrad anfallskontroll.

Inledning

Den 11–12 december 2018 anordnade Läkemedelsverket ett expertmöte om epilepsi för att uppdatera tidigare rekommendationer från 2011. Rekommendationerna är framtagna i konsensus och är baserade på vetenskaplig evidens samt godkänd produktinformation och samlad beprövad erfarenhet i expertgruppen. De vänder sig till förskrivare och är avsedda att vara ett stöd vid val och utformning av läkemedelsbehandling. Som underlag vid framtagandet av behandlingsrekommendationen finns bakgrundsdokument som respektive författare ansvarar för. I de olika bakgrundsdokumenterna finns fördjupad och detaljerad information inom olika ämnesområden med vetenskaplig uppdatering sedan förra behandlingsrekommendationen samt referenser. Samlad kunskap om användning av läkemedel utanför godkänd produktinformation (off label) kan förekomma i dokumentet om experterna har bedömt att det finns en tydlig medicinsk nytta och tillräcklig beprövad erfarenhet för en viss behandling. Rekommendationerna för terapi vid nydebuterad epilepsi baseras framför allt på evidensbedömningar gjorda av en expertgrupp inom International League Against Epilepsy (ILAE) 2013 och en metaanalys

av Cochrane 2017. Litteratursökningar har också gjorts för att identifiera ytterligare senare relevanta studier. För dessa har ILAE:s klassificeringssystem använts.

Utredning och diagnostik samt icke-farmakologiska stöd- och behandlingsinsatser berörs inte i denna rekommendation. För dessa områden hänvisas till Socialstyrelsens nationella riktlinjer och SBU:s rapport om diagnostik och behandling av epilepsi: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/epilepsi/>; <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/1-diagnos-och-behandling-av-epilepsi/>. Behandlingsrekommendationen omfattar inte heller behandling av neonatala anfall.

Epilepsi – definitioner, klassifikation och epidemiologi

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna. En stor variation ses bland annat avseende orsaker, debutålder, de epileptiska anfällens typ och svårighetsgrad samt prognos.

Läkemedelsbehandling av epilepsi – bakgrundsdokumentation

Texter publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens/författarnas enskilda. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Epilepsi – definitioner, klassifikation och epidemiologi

Lars Forsgren

Principer för farmakologisk behandling

Eva Kumlien, Heléne Sundelin, Karin Söderberg Löfdal

Terapi vid nydebuterad epilepsi: fokala, generaliserade tonisk-kloniska anfall samt absenser

Kristina Källén, Maria Dahlin

Terapi vid behandlingssvikt

Johan Zelano

Behandling av vissa epilepsisyndrom

Tove Hallböök

Anfallsbrytande behandling och behandling av status epilepticus

Johan Bjellvi, Niklas Timby

Behandling av epilepsi hos fertila kvinnor och i samband med graviditet

Torbjörn Tomson

Behandling av epilepsi vid psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet

Maria Strandberg, Heléne Sundelin



Läkemedelsbehandling av epilepsi – behandlingsrekommendation

Ett konsensusdokument från Läkemedelsverket
expertmöte 11–12 december 2018

Tabell I. Antiepileptika vid monoterapi mot fokala anfall. Läkemedel redovisas för olika åldersgrupper med antal publicerade studier i klass I–III och evidensgradering. Referenser anges för de studier och metaanalyser som publicerats år 2012–2018.

| Ålder | Klass I | Klass II | Klass III | Evidensgradering enligt ILAE 2013* | Evidensgradering enligt GRADE** Cochrane metaanalys (25) | Referenser |
|-------|---------|----------|-----------|--|--|--------------------------|
| Barn | 1 | 0 | 22 | oxkarbazepin (A) karbamazepin (C) lamotrigin (C) topiramamat (C) valproat (C) levetiracetam (D) | – stark stark – – stark | (8,27) (8,27) (10) |
| Vuxna | 5 | 1 | 34 | eslikarbazepinacetat (A) karbamazepin (A) lakosamid (A) levetiracetam (A) zonisamid (A) valproat (B) gabapentin (C) lamotrigin (C) oxkarbazepin (C) topiramamat (C) | Ej bedömt stark Ej bedömt stark – – – stark – – | (16) (15) (14) |
| Äldre | 2 | 1 | 3 | gabapentin (A) lamotrigin (A) levetiracetam (A) karbamazepin (C) | Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt | (20) (20) |

*Evidensgradering enligt ILAE 2013 samt senare studier klassificerade enligt samma system (1).

**GRADE guidelines: Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables (26).

Evidensgradering

- I-IV klasser studier -kvalitet
- Evidensnivå A-F

Tabell II. Antiepileptika vid monoterapi mot generaliserade anfall. Läkemedel redovisas för olika åldersgrupper med antal publicerade studier i klass I-III och evidensgradering. Referenser anges för de studier och metaanalyser som publicerats 2012–2018.

| Ålder | Klass I | Klass II | Klass III | Evidensgradering enligt ILAE 2013* | Evidensgradering enligt GRADE** Cochrane metaanalys (25) | Referenser |
|---------------------------|---------|----------|-----------|--|--|--|
| Barn GTK | 0 | 0 | 15 | karbamazepin (C) topiramot (C) valproat (C) lamotrigin (D) levetiracetam (D) | – – måttlig till stark måttlig till stark måttlig till stark | (10,28) (28) (28) (28) |
| Barn absenser | 2 | 0 | 7 | etosuximid (A) valproat (A) lamotrigin (C) | Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt | (22,27,28) (22,27,28) (22,27,28) |
| Vuxna och Äldre GTK | 0 | 0 | 27 | karbamazepin (C) lamotrigin (C) levetiracetam (C) oxkarbazepin (C) topiramot (C) valproat (C) | måttlig till stark måttlig till stark – måttlig till stark | (28) (28) (28) (28) |

*Evidensgradering enligt ILAE 2013 samt senare studier klassificerade enligt samma system (1).

**GRADE guidelines: Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables (26).

Farmakologisk behandling

Hur länge ska vi behandla?

- **Minst 2 års anfallsfrihet**
- Men beroende på diagnosen (!)
- **Etiologi**
- **EEG?!**

Rätt diagnos, indikation

Rätt preparatval - typ av anfall, **etiologi**

Adekvat dos – den lägsta effektiva dosen

Monoterapi

Depotberedning - beredningsformer

Effektivitet – bra anfallskontroll

Bra compliance

Interaktioner

Inga/tolerabla biverkningar

Långtidsbiverkningar

Teratogenicitet

Behandlingssvikt

- Fel diagnos
- Fel läkemedelsval (etiologi)
- Fel dosering
- Non-compliance
- Terapieresistent epilepsi

Läkemedelsresistent epilepsi:

Fortsatt anfall TROTS behandlingsförsök med
2 olika adekvata läkemedel i adekvata doser

Ytterligare läkemedel – anfallsfrihet mindre än 3 %

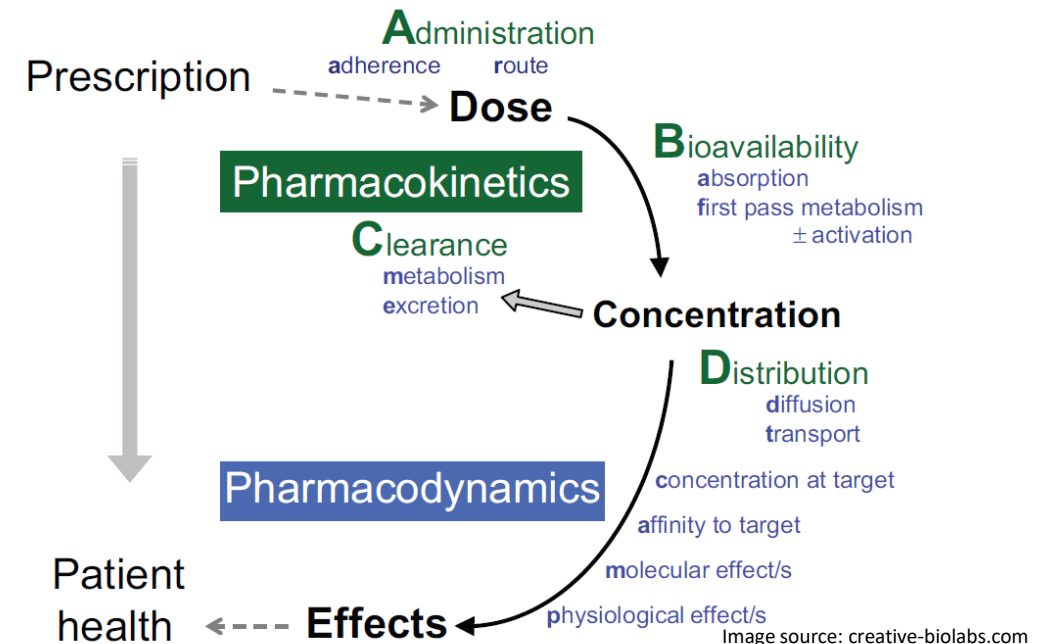
Farmakodynamik

- Vad läkemedlet gör med kroppen
- Koncentrations-effektsamband
- *Farmakologiska verkningsmekanismer:*
 - Transportmolekyler
 - Receptorer
 - Intracellulära proteiner/enzymer

Biverkningar

Farmakokinetik

- Vad kroppen gör med läkemedlet
- Dos-koncentrationssamband



Plasmakoncentration

Farmakokinetik hos barn

”Hypermetabolism”

1-11 år

14-40 kg

- **Fysiologiska förändringar i barndomen**

- Absorption – Distribution – Metabolism - Elimination
- Skillnader i kroppssammansättning
- ”Hyper”metabolism

mg/kg

- **Småbarn:** krävs **HÖGRE DOSER** – per kroppsvikt

- Nyfödda: minskad clearance – mindre doser/kroppsvikt

Beredningsformer

- Oral lösning
- Orala droppar
- Tuggtablett
- **Depotgranulat**
- Tablett
- Kapsel
- Depottablett
- *Intravenös injektion*

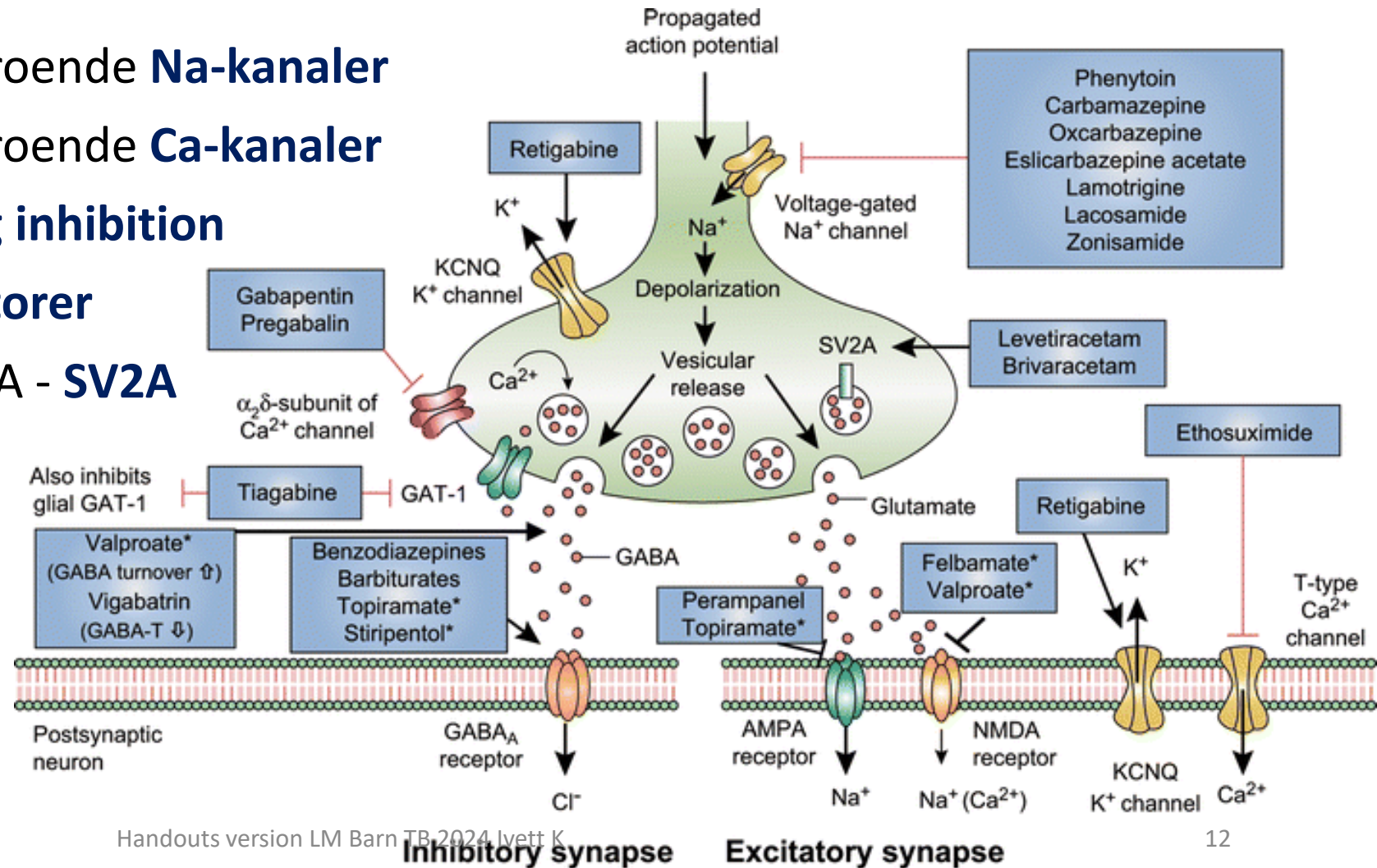
mg/kg

Dosering

- **Dela** tabletter
- **Krossa** tabletter
- **Späda** tabletter
- **Öppna** kapslar

Epilepsiläkemedels verkningsmekanismer

1. Hämning av spänningsberoende **Na-kanaler**
2. Hämning av spänningsberoende **Ca-kanaler**
3. Öka/underlätta **GABA-erg inhibition**
4. Hämning av **AMPA receptorer**
5. Synaptic vesicle protein 2A - **SV2A**
6. Karbanhydrashämmare
7. Flera olika effekter



Voltage-gated Na-channels

Karbamazepin (CBZ)
Oxcarbazepin (OXC)
Lamotrigin (LTG)
Lacosamid (LCM)
Fenytoin (PHT)
Rufinamid (RFN)
Eslicarbazepin acetat

Voltage-gated Ca-channels

Etosuximid (ESM)
Pregabalin (PRG)
Gabapentin - neuropati

GABA-erg inhibition ↑

Klobazam (CLB)
Klonazepam (CNP)
Fenobarbital (PB)
Vigabatrin (VBG)
Stiripentol (STP)

Synaptic vesicle protein 2A

Levetiracetam (LEV)
Brivaracetam (BRV)

Flera olika effekter

Valproat (VPA)
Topiramamat (TPM)
Zonisamid (ZNS)

Biverkningar

Vanlig

1. **Dosberoende:** förväntade, betingas av farmakologisk verkningsmekanism, övergående
2. **Idiosynkratiska:** ej dosberoende, oförutsägbara
3. **Långtidsbiverkningar:**
 - Osteoporosis (PHB, CBZ, VPA, klonazepam)
 - Kognitiv funktionspåverkan: minnessvårighet (PB, phenytoin, topiramet)
 - Negativ psykotrop effekt: depression, irritabilitet, konfusion (LEV, zonisamid, topiramet, vigabatrin)

4. Teratogena effekter

Vanliga biverkningar

- Trötthet
- Huvudvärk
- Yrsel
- Illamående, kräkningar
- Humörförändringar, irritabilitet
- Beteendeförändringar
- Ataxi, koordinationspåverkan
- Synpåverkan: dimsyn, dubbelseende
- Aptitändring, viktupp/nedgång
- Tremor

Idiosynkratiska biverkningar



HLA-B*15:02

HLA-A*31:01

- asiatiskt ursprung: Kina, Thailand, Malaysia, Indien, Indonesien, Filippinerna, Hongkong och Vietnam där prevalensen uppgår till 2–15 procent av populationen Detta att jämföra med < 1 procent hos personer med europeiskt ursprung.

- Oväntade, oförutsägbara, ej dosberoende
- **Leverpåverkan**
- **Bloddyskrasi**
- **Hudreaktion: erythema multiforme, toxisk epidermal nekros, Steven-Johnson syndrom (CBZ, LTG, ZNS)**
- Immunologisk reaktion

Läkartidningen

FALLBESKRIVNING

Svår reaktion av antiepileptikum hos kvinna med ursprung från Asien

Karbamazepininducerat Stevens–Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys vanligare hos personer med viss asiatisk härkomst

Stavroula Anastasopoulou, barnneurolog, neuropediatrika kliniken, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

stavroula.anastasopoulou@karolinska.se

Magdalena Komuda, ST-läkare, hudkliniken, Gävle sjukhus







Benjamin Presman, legitimerad läkare, plastikkirurgi, brännskadeintensivvårdsavdelning, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Maria Karlsson, överläkare, hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Torbjörn Tomson, professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet; neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Plasmakoncentration

| Läkemedel | Riktområde för serumkoncentration |
|---------------------|-----------------------------------|
| Valproat | 300-700 µmol/l |
| Lamotrigin | 12-55 µmol/l |
| OH-karbazepin (OXC) | 40-140 µmol/l |
| Karbamazepin | 20-40 µmol/l |
| Fenobarbital | 50-120 µmol/l (- 180 µmol/l) |
| Fenytoin | 40-80 µmol/l |
| Levetiracetam | 35-120 µmol/l |

-  Dalvärde
-  TDM: therapeutic drug concentration monitoring
-  Den individuella terapeutiska koncentrationen
-  Stor individuell skillnad! – plasmakoncentration – biverkningar
-  Terapisvikt, complianceproblematik, interaktion
-  Koncentrationsmätning – när har god behandlingseffekt

ASMs - AMSs

Valproat + lamotrigin ↑

Valproat + topiramamat

DDIs: drug-drug interactions

ASMs – non-ASMs

Meropenem + valproat ↓

Lamotrigin + p-piller (östrogen, gestagen)

CBZ ↑ + eritromycin

Indikation Åldersgräns "Off-label"



Fenobarbital

Levetiracetam > 1 må

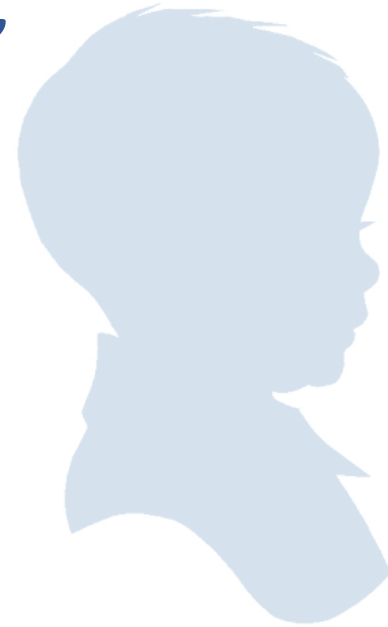


Fenobarbital

Levetiracetam

Valproat

Vigabatrin infantila spasmer



Levetiracetam

Valproat

Oxkarbazepin > 6 år

Lamotrigin > 2 år

Topiramamat > 2 år



Levetiracetam

Oxkarbazepin

Lamotrigin

Absens

- **ESM** – etosuximid
- **VPA** – valproat
- **LTG** – lamotrigin

Etosuximid

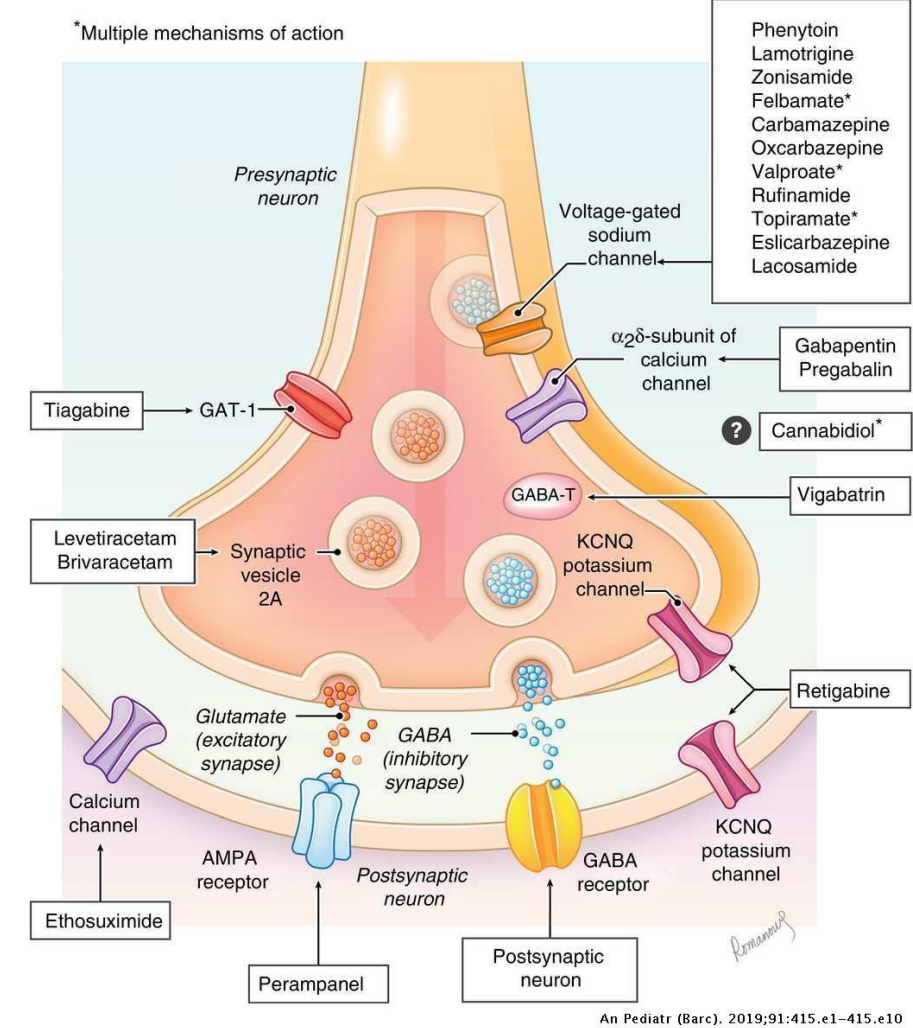
oral lösning 50 mg/ml – Ethosuximide kapsel 250 mg

Indikation:

- Absens

Biverkningar

Trötthet, dåsighet
Yrsel
Buksmärta
Illamående, kräkningar
Diarré



Voltage-gated Ca-channel

SELECTs

(Self-Limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes, Rolandisk epilepsi, BCTEs, Barnepilepsi med centrottemporalala spikes)

- Behövs behandling?
- **OXC** – oxkarbazepin
- **CBZ** – karbamazepin
- **LTG** – lamotrigin
- **STM** – sultiam (Ospolot) -licens
- **LEV** - levetiracetam

Oxkarbazepin

Trileptal Oral lösning 60 mg/ml, Tablett 150 mg, 300 mg, 600 mg

- **Indikation: fokala anfall**

Karbamazepin

Tegretol Oral lösning 20 mg/ml, Tablett 100 mg, 200 mg, 400 mg, Retard Depottablett

- **Indikation: fokala anfall**

Biverkningar

Trötthet

Yrsel

Huvudvärk

Somnolens

Ataxi

Tremor

Diplopi, dimsyn

Illamående, kräkningar

Hyponatremi <125 mmol/l

Hypothyreos fT4↓, fT3, sTSH: norm.

Utslag, rash (HLA-B*1502 allel) rash 5% -
CBZ 10-15%



Lamotrigin

Lamictal Tablett, Tuggetablett 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
- Flera generika

- **Indikation: fokala anfall, generaliserade anfall**
- **Bredspektrum, god tolerabilitet**
- **Compliance – ev en dos**
- **Positiv effekt:** humörstabiliserande effekt
- **Dosering med VPA!** (interaktion – VPA ökar LTG koncentration)

- **Nackdel:** risk för allvarliga hudsymtom, **långsam upptrappning**

Biverkningar

Huvudvärk

Yrsel

Sömnighet

Tremor

Diplopi, dimsyn

Illamående

Utslag- **RASH**

GABA-erg inhibition ↑

BENZODIAZEPINER

Klobazam – Frisium tablett 10 mg (licens)

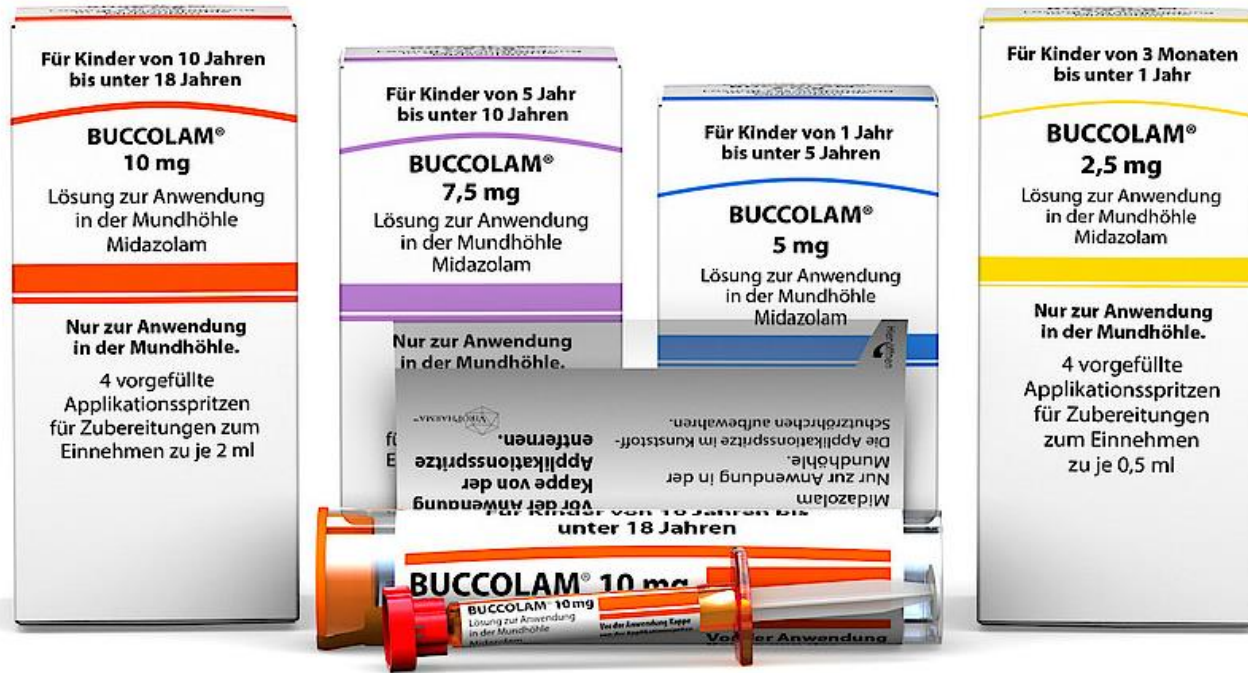
Klonazepam – Iktorivil tabl. 0,5 mg, 2 mg, orala droppar 2,5 mg/ml

Fenobarbital – APL oral lösning, (15 mg tabl. Licens)

Vigabatrin – granulat till oral lösning, tablett – Sabrilex

Stiripentol - Diacomit

DIAZEPAM 0.5-0.75 mg/kg max. 10 mg
Rektal administration



Midazolam Medical Valley
Buccolam munhålelösning

- 3-12 mån 2,5 mg gul etikett*
- 1-5 år 5 mg blå etikett *
- 5-10 år 7,5 mg lila etikett
- 10-18 år 10 mg orange etikett

MIDAZOLAM HCl Nässpray
2,5 mg eller 5 mg

Rekommenderad dos för att stoppa epileptiska anfall är: Barn:
 12,5 - 25 kg: 2,5 mg (1 sprayning om 2,5 mg i en näsborre)

25 - 37,5 kg: 5 mg (1 sprayning om 5 mg i en näsborre)

37,5 - 50 kg: 7,5 mg (1 sprayning om 5 mg i en näsborre + 1 sprayning om 2,5 mg i den andra näsborren)

Över 50 kg: 5 mg (1 sprayning om 5 mg i en näsborre); om resultatet är otillräckligt efter 5-10 minuter kan personer över 50 kg ges 5 mg en gång till (1 sprayning om 5 mg i den andra näsborren)

Klonazepam (CNP)

Orala droppar Iktorivil 2,5 mg/ml
Tabl. 0,5 mg, 2 mg

- **Indikation: tillägsbehandling**

Klobazam (CLB)

Tabl. Frisium, Urbanyl 10 mg – LICENS
Oral lösning

- **Indikation: tillägsbehandling**

BZD

Biverkningar

Trötthet

Somnolens

Ataxi

Irritabilitet

Aggressivitet

Förvirring

Koordinationsproblematik

Illamående, kräkningar

Förstoppning

**Ökad produktion av saliv och
bronchiellt sekret**

Fenobarbital (PB)

Fenobarbital APL Oral lösning 5 mg/ml
15 mg tablett – licens Aphenylbarbit Streuli

- **Indikation: Anfall hos spädbarn/nyfödd**

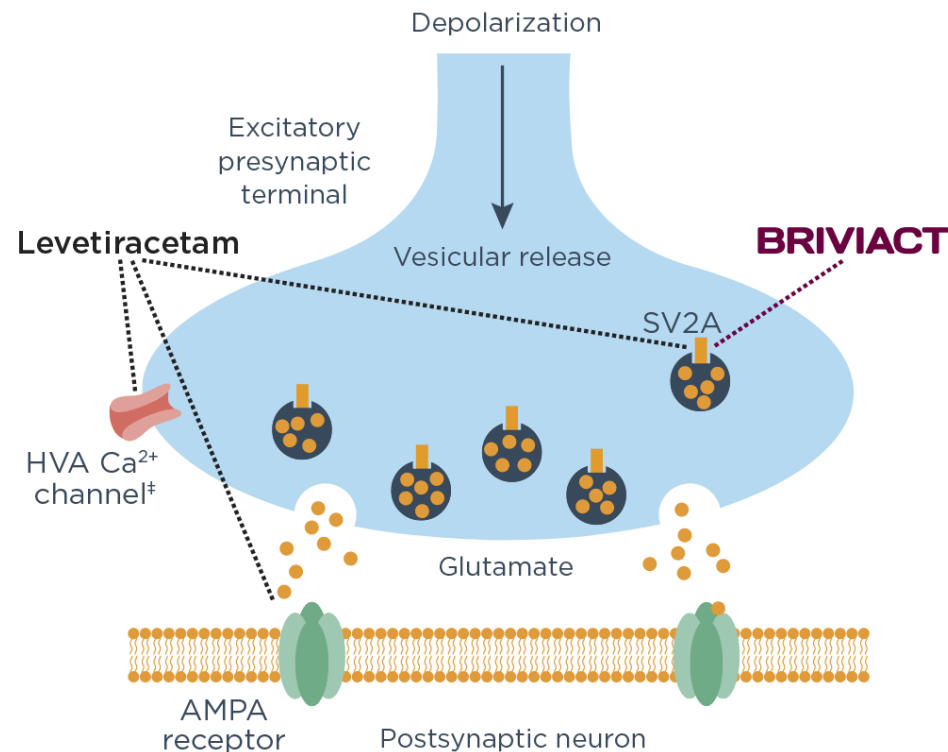
Biverkningar

Trötthet
Somnolens
Beteendeändring
Ataxi
Irritabilitet
Aggressivitet
Förvirring
Koordinationsproblematik
Illamående
Rash, utslag

Levetiracetam (LEV)

Keppra, Generika Oral lösning 100 mg/ml, Tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg

- **Indikation: Generaliserade anfall, fokala anfall**
- **Dosjustering vid njurpåverkan!**



Biverkningar

Trötthet
Yrsel
Depression
Ångest, agitation
Irritabilitet
Humörpåverkan

Brivaracetam (BRV) – Briviact

Bättre biverkningsprofil (?)

Oral lösning 10 mg/ml

Tabl. 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg

Valproat (VPA)

Oral lösning 60 mg/ml, Orala droppar 200 mg/ml

Enterotablett

Depotgranulat

Depottablett

Depotkapsel

Ergenyl, Absenor, Orfiril

- **Indikation:** generaliserade anfall (absens, myokloni)
- **Bredspektrum**
- **Kontraindikation:** flickor i pubertetsålder, fertila kvinnor
Mitokondriell sjukdom, POLG-mutation
- **Teratogen effekt – risk för fosterskador (dosberoende) låg dos valproat – mindre risk (< 500-650 mg/dygn)**

Biverkningar

Trötthet

Yrsel

Håravfall

Somnolens

Viktökning

Ökad aptit

Tremor

Trombocytopeni, anemi

Leverpåverkan

Illamående, kräkningar

Topiramater

Topimax, Tablett 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, kapsel 15 mg, Topiramater (generika)

- **Indikation: generaliserade anfall**
- **Ffa tilläggsbehandling**
- **med valproat – risk för valproat-inducerad encefalopati**

Biverkningar

Trötthet
Somnolens
Yrsel
Parestesi
Kognitiv påverkan
Koncentrationssvårighet
Depression
Anorexi, minskat aptit,
viktnefgang
Humörpåverkan
Nervositet
Illamående, diarré

Behandling

Nationellt PM IESS-behandling



Inj. **Im. Synachten depot** (tetrakosaktid)

1 mg/ml v a d 0,25 mg - 0,5 mg

CMV, biverkningar

AVREGISTRERAT

Prednisolon 40 mg i 2 veckor (10 mgx4)

- om inte ger effekt - dosökning till 60 mg (20 mgx3)

Nedtrappning: dosminskning med 10 mg/5dagar

Vigabatrin

Articles

The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial

Andrew L. Lux, Stuart W. Edwards, Eleanor Hancock, Anthony L. Johnson, Colin R. Kennedy, Richard W. Newton, Finbar J. O'Callaghan, Christopher M. Verity, John P. Osborne on behalf of participating investigators*

Summary

Background Infantile spasms, which comprise a severe infantile seizure disorder, have a high morbidity and are difficult to treat. Hormonal treatments (adrenocorticotrophic hormone and prednisolone) have been the main therapy for decades, although little evidence supports their use. Vigabatrin has been recorded to have a beneficial effect in

Lancet 2004; 364: 1773-78

*See web appendix at <http://image.thelancet.com/extras/03art11384webappendix.pdf>

Royal United Hospital Bath NHS Trust and the School for

These drugs were randomly allocated in the ratio 1:1:2, respectively. Prednisolone was given orally (10 mg four times a day for 2 weeks, increasing to 20 mg three times a day after 1 week if spasms continued). Tetracosactide depot was given intramuscularly (0.5 mg [40 IU] on alternate days for 2 weeks, and increased to 0.75 mg [60 IU] on alternate days after 1 week if seizure control had not been achieved).

After 2 weeks of treatment, children allocated prednisolone or tetracosactide received a reducing dose of prednisolone with reductions of 10 mg every 5 days or, if on the higher dose of treatment, 40 mg daily, then 20 mg, then 10 mg for 5-day periods. Vigabatrin was

Vigabatrin (VGB)

Sabrilix - granulat till oral lösning, tablett

- **Indikation: infantila epileptiska spasmer**
- **TSC**
- **Dos: 50-100-150 mg/kg/dag**

Biverkningar

Somnolens

Trötthet

Huvudvärk

Yrsel

Dimsyn

Dubbelseende

Nystagmus

Synfältdefekt – perifert (>9
må behandlingstid)

MRI avvikelse (reversibla)

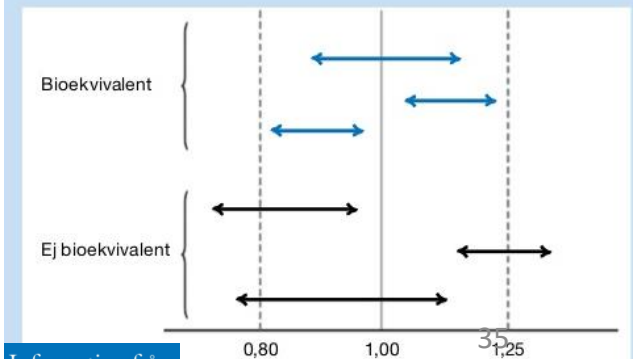
Hur lika är generika och originalläkemedel?

Generika - kriterier:

- måste vara **bioekvivalent** med originalläkemedlet (0,8-1,25 med 90% säkerhet)
- Samma farmaceutiska beredningsform och samma innehåll av aktiv substans
- Lika höga krav avseende tillverkning och kvalitet
- Det behövs inte nya effekt- och säkerhetsdata
- Godkännande baseras på originalets prekliniska och kliniska effekt och säkerhetsstudier
- Likvärdig plasmakoncentrations profil – likvärdig effekt
- De är inte alltid utbytbara

Handouts version LM Barn TB 2024 Ivett K

Figur 2. Exempel på 90-procentigt konfidensintervall för fall där bioekvivalens visats (blå) respektive där bioekvivalens inte har visats (svart).



RESTNOTERINGAR

PÅ RECEPT - generika:

**”Vid rest utbytbart till
synonym med samma
beredningsform”**

DRAVETS syndrom - behandling

- Valproat
- Klobazam

Tillägg

- **Stiripentol** – fokala anfall, BTKA (interaktion!)
- Topiramamat
- Ketogen kost
- Cannabidiol, fenfluramin



Na-kanalblockerare

- Fosfenytoin, fenytoin (Pro-Epanutin)
- Karbamazepin (Tegretol)
- Oxkarbazepin (Trileptal)
- Lamotrigin
- Lacosamid (Vimpat)

Epidyolex – cannabidiol - CBD

Indikation:

- tilläggbehandlings för patienter med **Lennox-Gastaut** eller **Dravets syndrom** i kombination med **klobazam** hos patienter från 2 års ålder
- Tilläggbehandlings vid **TSC** komplex från 2 års ålder

Seminar in Epileptology

Epileptic Disord 2020; 22 (1): 1-14

Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment

Alexis Arzimanoglou^{1,2}, Ulrich Brandt³, J. Helen Cross⁴, Antonio Gil-Nagel⁵, Lieven Lagae⁶, Cecile Johannessen Landmark⁷, Nicola Specchio⁸, Rima Nabhout⁹, Elizabeth A. Thiele¹⁰, Oliver Gubbay¹, and other members of The Cannabinoids International Experts Panel^a

Tabell 3. De vanligaste biverkningarna under studierna

| Biverkan | 10 mg/kg/dygn | 20 mg/kg/dygn | Placebo |
|------------------|---------------|---------------|---------|
| Somnolens | 23 % | 25 % | 10 % |
| Aptitnedsättning | 17 % | 24 % | 8 % |
| Diarré | 13 % | 21 % | 10 % |
| Feber | 17 % | 15 % | 12 % |
| Trötthet | 7 % | 13 % | 5 % |
| Kräkningar | 7 % | 13 % | 10 % |



Purified CBD >98% CBD

USA (2018), Europa (EMA – 2019)

Ej förmånsberättigad



Fenfluramine (FFA)

Fenfluramine for the Treatment of Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome

Ganna Balagura^{1,2} · Marta Cacciatore^{3,4} · Eleonora A. Grasso^{3,4} · Pasquale Striano^{1,2} · Alberto Verrotti^{3,4}

Published online: 1 September 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

- tilläggsbehandling för patienter med **Dravets syndrom och Lennox-Gastaut syndrom** från 2 års ålder
- Derivat av amfetamin (racemic mixture av dexfenfluramine and levofenfluramine)
- Antiepileptisk aktivitet via 5-HT1D och 5-HT2C receptorer - serotoninergt system
- **Biverkningar:** minskad aptit (44,2%), diarré (30,8%), pyrexia (25,6%), trötthet (25,6%), ÖLI (20,5%), letargi (17,5%) somnolens (15,4%), bronkit (11,6%)

Table 3: Adverse reactions

| MedDRA System Organ Class | Very common | Common |
|--|--|------------------------------------|
| Infections and infestations | Bronchitis Upper respiratory tract infection | Ear infection |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | |
| Psychiatric disorders | | Abnormal behaviour Irritability |
| Nervous system disorders | Lethargy | |
| | Somnolence Status epilepticus Tremor | |
| Gastrointestinal disorders | Constipation Diarrhoea Vomiting | |
| General disorders and administration site conditions | Pyrexia Fatigue | |
| Investigations | Blood glucose decreased Echocardiogram abnormal (trace regurgitation) Weight decreased | |
| Injury, poisoning, and procedural complications | Fall | |



> 50 % anfallsreduktion

Ej förmånsberättigad

Ketogen kost

Epilepsikirurgi

Prova nytt ASM?

VNS