

BRUGERE OG BIVIRKNINGER  
AF ANTIEPILEPTIKA  
I DANMARK

2014

## **Titel** Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

© Sundhedsstyrelsen, 2014. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides gade 1  
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: bivirkninger, bruger, epilepsi

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0

Versionsdato: 21.5.2014

Format: pdf

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-028-9

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, maj 2014.

# Indhold

<b>1 Resumé og konklusioner</b>	<b>3</b>
<b>2 Indledning</b>	<b>4</b>
<b>3 Viden om bivirkninger af antiepileptika</b>	<b>6</b>
3.1 Litteraturgennemgang	6
3.1.1 Symptomer fra blod og lymfesystemet	6
3.1.2 Metabolisme og ernæring	7
3.1.3 Psykiatriske bivirkninger	7
3.1.4 Symptomer fra nervesystemet	7
3.1.5 Symptomer fra øjne	9
3.1.6 Symptomer fra hjertet	10
3.1.7 Symptomer fra luftveje	10
3.1.8 Symptomer fra mavetarmkanal	10
3.1.9 Symptomer fra lever-galdeveje	11
3.1.10 Symptomer fra hud	11
3.1.11 Symptomer fra knogler og bindevæv	12
3.1.12 Reproduktive system	12
<b>4 Forbrug og brugere</b>	<b>14</b>
4.1 Brugere fordelt efter indikationen på recepten og lægemiddel	15
4.2 Brugere fordelt efter kalenderår og lægemiddel	17
<b>5 Indberettede bivirkninger</b>	<b>19</b>
5.1 Indberetninger fordelt på medicinbrugerens alder, mistænkt lægemiddel og alvorlighed	19
5.1.1 Medicinbrugere under 18 år	22
5.1.2 Voksne medicinbrugere	22
5.1.3 Eksponering i fostertilværelsen	23
5.2 Indberetninger per år	23
5.3 Indberetninger fordelt efter indikationen for det mistænkte lægemiddel	24
5.5 Beskrivelse af udvalgte indberettede bivirkninger	26
5.5.1 Symptomer fra blod og lymfesystemet	26
5.5.2 Metabolisme og ernæring	28
5.5.3 Psykiatriske bivirkninger	30
5.5.4 Symptomer fra nervesystemet	33
5.5.5 Symptomer fra øjne	34
5.5.6 Symptomer fra hjertet	35
5.5.7 Symptomer fra luftveje	38
5.5.8 Symptomer fra mavetarmkanal	38
5.5.9 Symptomer fra lever – galdeveje	38
5.5.10 Symptomer fra hud	39
5.5.11 Symptomer fra knogler og bindvæv	40
5.5.12 Spontane aborter og misdannelser	41
<b>6. Medicintilskud til antiepileptika</b>	<b>44</b>
<b>7. Konklusion</b>	<b>45</b>
<b>8 Bilagsfortegnelse</b>	<b>46</b>
<b>9 Referencer</b>	<b>65</b>

# 1 Resumé og konklusioner

I denne analyse indgår en række forskellige lægemidler, der anvendes til behandling af epilepsi.

Mange af lægemidlerne har forskellige virkningsmekanismer, og indikationerne omfatter forskellige epilepsiformer. Lægemidternes forskellighed afspejles også i bivirkningsprofilerne. Udover epilepsi har mange af lægemidlerne også andre indikationer, fx anvendes lægemidler med diazepam ofte mod angst og urotilstande.

I analyseperioden 2003-2012 er antallet af voksne brugere størst for benzodiazepiner (clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam), dernæst for lægemidler med gabapentin, pregabalin og lamotrigin.

Der er også set på indikationen på recepten. For benzoediazepiner samt lægemidler med gabapentin og pregabalin har langt den største del af brugerne fået lægemidlerne udskrevet mod andet end epilepsi.

Antallet af brugere per år er især øget for lægemidler med gabapentin, lamotrigin og pregabalin. For lægemidler med gabapentin og pregabalin skyldes stigningen især patienter, der har fået lægemidlerne udskrevet på andre indikationer end epilepsi, og for lægemidler med lamotrigin er der ikke noget klart billede af hvilke indikationer, der er øget.

Antallet af bivirkningsindberetninger følger i store træk antallet af brugere, så det er størst for de lægemidler, der har haft det højeste antal brugere.

De oftest indberettede bivirkninger er velkendte symptomer, der er beskrevet i de aktuelle lægemidlers produktresuméer. Eksempler på hyppigt indberettede bivirkninger er svimmelhed, udslæt, kvalme og opkastning.

Iværksættelse af behandling bør for nogle af lægemidlerne indebære omhyggelig udvælgelse af patienterne, fx iværksættelse af behandling af børn med lægemidler med valproat.

For enkelte af lægemidlerne vil der under behandlingen være behov for at monitorere særlige parametre, fx undersøgelse af synsfeltet i forbindelse med behandling med lægemidler med vigabatrin.

Rutinemæssig måling af serumkoncentrationerne af antiepileptika fører generelt ikke til øget anfaldskontrol eller færre bivirkninger. Måling af koncentrationen af lægemidlet i serum kan hos den enkelte patient dog i nogle situationer give væsentlig information om fx non-compliance. Metoden anvendes ligeledes i forbindelse med justering af behandlingen i tilfælde af interaktioner med andre lægemidler samt i forbindelse med graviditet.

Udvælgelse af patienter og monitorering under behandlingen kan reducere risikoen for bivirkninger.

Prævalensen af misdannelser for børn af kvindelige epileptikere er øget i forhold til forekomsten hos befolkningen. Omkring 6 % af de bivirkningsindberetninger, som indgår i analysen, omhandler eksponering af fostre under graviditeten.

## 2 Indledning

Epilepsi er en af de hyppigst forekommende neurologiske sygdomme og optræder hos omkring 1 % af befolkningen. Denne rapport er rettet mod sundhedsprofessionelle eller andre med særlig viden indenfor området. I 2013 har Sundhedsstyrelsen offentliggjort en publikation med titlen: 'Indberettede bivirkninger i forbindelse med medicinsk behandling af epilepsi', som er rettet mod patienter og pårørende.

Medikamentel behandling er den almindeligste måde at behandle epilepsi på. Omkring 70 % af patienter, der lider af epilepsi, er velbehandlede og opnår anfaldskontrol på medikamentel behandling. I mange tilfælde kan man nøjes med behandling med ét præparat. Hvis dette ikke har tilstrækkelig effekt, vil man kunne forsøge kombinationsbehandling.<sup>1</sup>

Formålet med denne rapport er at gennemgå den viden, vi aktuelt har om bivirkninger af disse lægemidler samt at analysere danske data om antallet af brugere og indberettede bivirkninger.

De fleste antiepileptika anvendes som forebyggende behandling. En del af lægemidlerne har også andre indikationer, fx anvendes lægemidler med gabapentin også til behandling af perifere neurogene smerter og lægemidler med valproat til behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Tabel 1 indeholder en oversigt over de antiepileptika, der er medtaget i denne rapport. Brugere og indberettede mulige bivirkninger på disse lægemidler er analyseret for perioden 2003 – 2012, og de nyeste publikationer på området er gennemgået.

Medicintilskudsnevnet har i 2013 revurderet tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi. De væsentligste konklusioner i denne revurdering er kort beskrevet.

Bivirkningsprofilerne er forskellige for de forskellige lægemidler, og de enkelte lægemidlers bivirkningsprofiler er af helt afgørende betydning for hvilke lægemidler, der vælges til den enkelte patient.

Nedenfor i tabel 1 vises de lægemidler, der indgår i analysen samt markedsføringsår.

---

<sup>1</sup> Sundhedsstyrelsen 2004. 'Den fremtidige tilrettelæggelse af epilepsikirurgi'

**Tabel 1. Lægemidler der er markedsført til behandling af epilepsi og markedsføringsår i Danmark.**

Lægemiddelgruppe	Lægemiddel og markedsføringsår <sup>2</sup>
Barbitursyrederivater	Phenobarbital 1978, primidon 1978
Benzodiazepiner	Clobazam 1984, clonazepam 1993, diazepam 1976, midazolam 1984
Carboxamidderivater	Carbamazepin 1978, eslicarbazepin acetat 2009, oxcarbazepin 1990, rufinamid 2007
Fedtsyrederivater	Valproat 1979, vigabatrin 1990, tiagabin 1996 <sup>3</sup>
Succinidderivater	Ethosuximid 1995
Hydantoinderivater	Phenytoin 1978, fosphenytoin 1999
<b>Andre antiepileptika</b>	Gabapentin 1996
	Lacosamid 2009
	Lamotrigin 1993
	Levetiracetam 2000
	Perampanel 2012
	Pregabalin 2004
	Retigabin 2011
	Stiripentol 2009
	Topiramet 1997
	Zonisamid 2006

Indikationer og virkningsmekanismer for de forskellige lægemidler i tabel 1 er beskrevet i bilag I.

Epileptiske anfald inddeles i fokale (partielle), generaliserede og uklassificerbare anfald. Inddelingen er beskrevet i bilag III.

Analyserne vedrørende lægemiddelforbruget er udarbejdet i samarbejde med Dataleverancer og Lægemiddelstatistik på Statens Serum Institut.

<sup>2</sup> Tidligste oplyste markedsføringsår

<sup>3</sup> Afregistreret 2010

## 3 Viden om bivirkninger af antiepileptika

Information om bivirkninger ved behandling med de omtalte antiepileptika er indsamlet på baggrund af de kliniske studier, der er foretaget i forbindelse med godkendelse af lægemidlerne, og informationen er indført i produktinformationen (indlægsseddel og produktresumé) for medicinen.

De kliniske studier er dog begrænsede både i antallet af personer, der undersøges i studierne og længden af observationstiden, og i nogle tilfælde også ved, at studiepopulationen kan være anderledes og ikke fuldt ud repræsentativ for de personer, der behandles i praksis efter markedsføringen af lægemidlerne. Derfor overvåger Sundhedsstyrelsen hele tiden nye data om sikkerheden ved medicinen fra nye studier og fra indberetninger om bivirkninger fra sundhedsprofessionelle og borgere, og der sker løbende evaluering af disse data og opdatering af produktresumeerne.

De danske myndigheders lægemiddelovervågning sker i tæt samarbejde med de øvrige myndigheder i Europa og med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), hvor problemerne drøftes i EU's bivirkningskomité. I de seneste år har der været flere gennemgange af forskellige mulige bivirkningsproblematikker for antiepileptika blandt forskere og myndigheder.

### 3.1 Litteraturgennemgang

Der er store individuelle variationer i farmakokinetik, farmakodynamik og tolerancce af antiepileptisk medicin, hvorfor patienter reagerer forskelligt på den samme behandling med antiepileptika.

Variationerne skyldes bl.a. patienternes alder. Ældre patienter får oftere bivirkninger end yngre. Aldersrelaterede fysiologiske ændringer medfører ændringer i nyrefunktionen, reduktion af serum albumin samt leverenzymmer, hvilket kan forsinke eliminationen af antiepileptisk medicin samt øge den frie fraktion af stærkt proteindbundne antiepileptika som phenytoin og valproat.

Betegnelsen idiosynkrasi omfatter allergiske, overfølsomheds- og immunrelaterede reaktioner. Idiosynkratiske reaktioner kan i princippet ses ved anvendelse af alle antiepileptika og kan variere fra ganske milde til livstruende reaktioner (1).

Nedenfor følger en litteraturgennemgang med fokus på de bivirkninger, som har særlig klinisk betydning. Gennemgangen af bivirkningerne er inddelt i organklasser.

#### 3.1.1 Symptomer fra blod og lymfesystemet

##### Bloddyskrasier (forandringer i blodets sammensætning)

Bloddyskrasier er set relativt hyppigt ved behandling med de ældre antiepileptika, dvs. ved behandling med phenytoin, phenobarbital, primidon, ethosuximid, carbamazepin og valproat.

I langt de fleste tilfælde er der observeret en let og benign leukopeni (2). Trombocytopeni, som hyppigst er beskrevet i forbindelse med behandling med valproat, kan være dosisrelateret men kun sjældent af en sådan sværhedsgrad, at det var nødvendigt at seponere behandlingen (3).

Sværere bloddyskrasier er rapporteret ved behandling med de fleste antiepileptika, men forekomsten er meget sjælden (4).

### 3.1.2 Metabolisme og ernæring

#### Appetit- og vægtændring

Vægtændringer er ofte set hos patienter i behandling med epilepsimedicin. Især behandling med valproat (5), pregabalin (6) og gabapentin er påvist at være forbundet med vægtøgning, mens det er karakteristisk, at behandling med topiramamat kan medføre en vægtreduktion. Ved behandling med valproat er set en gennemsnitlig vægtøgning på 5 kg.

#### Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er hyppigt forekommende hos patienter i behandling med carbamazepin og oxcarbazepin (7). Den hyponatriæmiske effekt var overvejende dosisafhængig og sjældent symptombærende, med mindre lægemidlerne blev administreret samtidig med diuretika, desmopressin, NSAID og SSRI (8).

Serum-Na under 125 mmol/liter er set hos under 4 % af patienterne og overvejende hos voksne (9). Vandintoksikation som følge af behandling med oxcarbazepin er påvist at være reversibel ved seponering af behandlingen (10).

### 3.1.3 Psykiatriske bivirkninger

Psykiske bivirkninger i form af depressionstendens er hyppigt beskrevet hos patienter i behandling med antiepileptika (11). Suicidal adfærd har vist sig også at være relateret til behandling med disse lægemidler (12).

Det er påvist, at der er større risiko for depression ved behandling med de nyere antiepileptika end ved behandling med de ældre. Den største risiko er set ved behandling med levetiracetam, topiramamat, tiagabin og vigabatrin (13), og behandling med disse lægemidler er også påvist at være associeret med suicidal adfærd (14).

Psykiske ændringer med øget irritabilitet og aggression er beskrevet ved behandling med levetiracetam (15), mens psykoser især er beskrevet ved behandling med vigabatrin (16), zonisamid (17) og topiramamat (18).

### 3.1.4 Symptomer fra nervesystemet

#### Dosisrelaterede akutte bivirkninger

- a. De mest almindelige akutte dosisrelaterede bivirkninger, der er rapporteret, er symptomer fra centralnervesystemet. Alle antiepileptika kan i for høj



dosis medføre cerebellare-vestibulære symptomer i form af ataksi, dysartri, svimmelhed, tremor, dobbeltsyn og nystagmus samt kognitive symptomer i form af døsigthed, træthed og asteni (19, 27).

- b. En dosisrelateret paradokseffekt med anfaldsforværring (hyppigere eller længerevarende anfald) er set ved behandling med høje doser af de fleste antiepileptika (20), men dog især ved behandling med tiagabin (21) og levitiracetam (22). Det er også rapporteret, at nye typer af anfald har udviklet sig. Det er primært myoklone anfald, som er blevet provokeret ved behandling med carbamazepin (23), lamotrigin (24) og vigabatrin (25). Non-convulsivt status epilepticus er beskrevet provokeret ved behandling med tiagabin (26).

### Kognitive forstyrrelser

Det er påvist, at alle lægemidler, der anvendes til behandling af epilepsi, kan forårsage kognitive forstyrrelser, især ved høje doser og ved polyterapi (28, 29).

Det er fundet, at især behandling med topiramat er forbundet med kognitiv dysfunktion (30), som specielt er kommet til udtryk som ordfindingsbesvær (31-34).

Det er også påvist, at behandling med phenobarbital specielt hos børn kan medføre betydelig kognitiv påvirkning (35-37).

### Psykomotorisk hæmning

En vis grad af psykomotorisk hæmning er set hos mellem 30 – 50 % af patienter i behandling med topiramat. Patienter med en samtidig psykiatrisk diagnose, havde den største risiko herfor (38).

### Påvirkning af søvnen

Det er påvist, at antiepileptika kan ændre søvnens arkitektur i både hensigtsmæssig og uhensigtsmæssig retning (39). Behandling med valproat og phenytoin er vist at øge stadiet 1 søvn, (mild døs), mens de patienter, der blev behandlet med gabapentin fik forbedret deres søvnkvalitet (40).

I nogle studier har insomni været særligt associeret til behandling med lamotrigin (41), men der er ikke overensstemmelse mellem data (42, 43).

### Valproat-induceret encephalopati

Encephalopati induceret af behandling med valproat med forhøjet serum ammonium er velbeskrevet. Det er formentligt en idiosynkratisk reaktion (44).

### Neuropati

I et studie er det påvist, at efter mere end fem års behandling med phenytoin, phenobarbital og carbamazepin, havde omkring 20 % af patienterne udviklet perifer axonal neuropati (45).

### 3.1.5 Symptomer fra øjne

#### Pigmentering af øjenvæv

Pigmentforandringer (misfarvning) i øjenvæv, herunder nethinden, har været rapporteret i kliniske langtidsstudier, hvor patienter var i behandling med retigabin.

Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i hud, læber eller negle (se nedenfor).

Langtidsprognosen for disse fund er endnu ukendt, men i nogle rapporter har det været forbundet med nedsat syn. En udvidet oftalmologisk undersøgelse (inklusive visus-undersøgelse, spaltelampeundersøgelse og oftalmoskopi i mydriasis) skal udføres ved start og mindst hver 6. måned herefter, så længe behandlingen er i gang.

Hvis der opdages pigmentforandringer i nethinden eller synsforandringer, må behandling med retigabin kun fortsættes efter en grundig reevaluering af fordele og risici.

#### Myopi og glaukom

Medicininduceret myopi er associeret med behandling med sulfapræparater, herunder behandling med topiramate (46). Årsagen er formentlig relateret til lægemidlets carboanhydrase effekt.

Akut snærvinklet glaukom er ligeledes beskrevet ved behandling med topiramate (47).

#### Toksisk retinopati

Toxisk retinopati er beskrevet i forbindelse med behandling med vigabatrin. Retinopati medførte bilateral koncentrisk indsnævring af synsfeltet (48,49).

Mekanismen er ukendt, men den opfattes mest sandsynligt som en idiosynkratisk reaktion. I de fleste tilfælde er synsfeltsdefekten asymptomatisk, og centralsynet er ikke afficeret.

Prævalensen er hos børn omkring 20 % og hos voksne omkring 50 %. I et studie er påvist, at det oftest var mænd, der fik bivirkningen, som muligvis er associeret med rygning (50,51).

Forandringerne i øjenbaggrunden er irreversible og optræder tidligst efter 9 - 11 måneders behandling (52,53), og er oftest langsomt progredierende ved vedvarende brug (54).

Progression af synsfeltsdefekten efter ophør af behandlingen med vigabatrin er ikke påvist (52).

### 3.1.6 Symptomer fra hjertet

#### Dosisrelaterede akutte bivirkninger

De mest alvorlige og livstruende akutte reaktioner er opstået, når phenytoin er administreret intravenøst, idet det i sjældne tilfælde har forårsaget bradyarytmi (55).

#### Hjerterytmeforstyrrelser

Ved behandling med antiepileptika er kardielle bivirkninger usædvanlige og er kun sjældent set hos patienter, som ikke i forvejen havde en hjertesygdom (56).

Bradyarytmi og atrio-ventrikulært blok er beskrevet ved behandling med carbamazepin, og især set ved overdosering eller hos ældre patienter (56).

Ved behandling med lacosamid er det påvist, at behandlingen kan medføre en mindre forlængelse af PR intervallet. Atrio-ventrikulært blok er dog kun beskrevet i enkelte tilfælde i forbindelse med højdosis behandling af ældre, som samtidig havde en hjertesygdom (57).

### 3.1.7 Symptomer fra luftveje

#### Dosisrelaterede akutte bivirkninger

Behandling med benzodiazepiner, der er administreret intravenøst, har medført akutte dosisrelaterede bivirkninger i form af respirationsstop (58).

### 3.1.8 Symptomer fra mavearmkanal

#### Dosisrelaterede akutte bivirkninger

Symptomer fra mavearmkanalen som mavesmerter og kvalme er ofte rapporteret som dosisrelaterede akutte bivirkninger ved behandling med antiepileptika. Symptomerne er især rapporteret ved behandling med valproat og ethosuximid (29). Det er påvist, at formuleringerne af lægemidlerne kan have betydning, og depotformulering af valproat er generelt bedst tolereret (59).

#### Akut hæmorrhagisk pancreatitis

Akut hæmorrhagisk pancreatitis er en alvorlig bivirkning ved behandling med valproat (60). Den er oftest set i de første måneder efter behandlingens start. Det er formentlig en idiosynkratisk reaktion.

Bivirkningen kan være fatal, men er reversibel ved hurtig seponering af behandlingen.

#### Gingival hyperplasi

Gingival hyperplasi er en særlig reaktion, som er set ved behandling med adskillige lægemidler (61).

Ved behandling med phenytoin er bivirkningen vist at forekomme hos mellem 40 – 60 % af patienterne (62,63).

### 3.1.9 Symptomer fra lever-galdeveje

I flere artikler er beskrevet, at behandling med valproat i sjældne tilfælde har medført en fatal idiosynkratisk levertoksisk reaktion (64, 65).

Børn under to år, som har psykomotoriske handicaps, cerebrale abnormiteter, er mentalt retarderede og eller har en metabolisk lidelse (fx stofskiftesygdomme med karnitinmangel), og som behandles med valproat i polyterapi, er identificeret som en risikogruppe.

Valproat bør derfor anvendes med forsigtighed i denne patientgruppe og kun som monoterapi. Toksisk hepatitis er yderst sjældent set hos patienter uden for denne risikogruppe. Reaktionen optræder oftest inden for de første seks måneder af behandlingen.

Det er specielt kendt, at mitokondriesygdom (fx Pearsons syndrom og Kearns-Sayré syndrom) er en risikofaktor for fulminant valproat-induceret leversvigt (66), og valproat interfererer med mitokondriel beta-oxidation og kan forværre symptomerne ved mitokondriesygdomme (67).

### 3.1.10 Symptomer fra hud

#### Immunmedierede kutane hypersensitivets-reaktioner

Udslæt er den mest almindelige forekommende idiosynkratiske reaktion og er hyppigst (5-15 %) set ved behandling med de aromatiske antiepileptika (phenytoin, phenobarbital, primidon, carbamazepin, oxcarbazepin og eslicarbazepin acetat) samt ved behandling med lamotrigin.

De fleste udslæt viser sig efter 1 – 8 ugers behandling og manifesterer sig som relativt milde erytematøse eller makulopapuløst udslæt. De forsvinder hurtigt efter seponering af behandlingen.

I et studie er beskrevet, at risikoen for en allergisk reaktion ved behandling med lamotrigin var størst ved hurtig dosisoptrapning (68) og ved tillægsbehandling med valproat (69).

I litteraturen er endvidere beskrevet, at behandling med oxcarbazepin sjældnere var årsag til udslæt end behandling med carbamazepin (70).

I et studie er vist, at omkring 1 % af patienterne, der var i behandling antiepileptika, udviklede Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (71).

I et andet studie er påvist, at de aromatiske antiepileptika krydsreagerede i op til 75 % af tilfældene, men der var ikke evidens for, at lamotrigin krydsreagerede med aromatiske antiepileptika (72).

### Pigmentering af hud

Pigmentforandringer (misfarvning) i hud, læber og negle har også været rapporteret i kliniske langtidsstudier med retigabin. Dette har i nogle tilfælde, men ikke altid, været set i forbindelse med pigmentforandringer i øjenvæv (se ovenfor).

Hos patienter, der udvikler disse forandringer, må behandling med retigabin kun fortsættes efter en grundig reevaluering af forholdet mellem fordele og risici.

### Oligohydrose og hypertermi

Oligohydrose og dermed hypertermi er en sjælden med kendt reaktion ved behandling med zonisamid. Den er oftest set hos børn (73).

## 3.1.11 Symptomer fra knogler og bindevæv

### Osteoporose

Koncentrationen af vitamin D (25-OHD) er reduceret hos 77 % af patienterne i antiepileptisk behandling. Det reducerede vitamin D-niveau er set både hos patienter, som er behandlet med ældre antiepileptika, og hos patienter, der er behandlet med nyere antiepileptika. Knogletætheden var dog lavest hos patienter, som var blevet behandlet med de ældre enzyminducerende antiepileptika (74).

Det er påvist, at knogletætheden kan øges ved tilskud af vitamin D (75).

### Dupuytrens kontraktur

Langtidsbehandling med barbitursyrederivater er associeret med forekomst af Dupuytrens kontraktur, forgrovnning af ansigtstræk og andre bindevævsforandringer (76). I et ældre studie er fundet, at ca. halvdelen af patienterne i langvarig behandling med phenobarbital udviklende Dupuytrens kontraktur (77).

## 3.1.12 Reproduktive system

### Teratogenicitet

Anvendelse af antiepileptika under graviditet er forbundet med risiko for medfødte misdannelser og udviklingsforstyrrelser hos barnet (78-82).

Risikoen er vist at være øget ved behandling med høje doser, ved polyterapi, og hvis valproat indgår i behandlingen (78, 79, 81, 83-86).

De hyppigst rapporterede misdannelser er hjerte- og urinvejsmisdannelser og læbeganespalte. Neuralrørsdefekter hører til de mest alvorlige misdannelser og er vist at optræde hos 3 % af børn, som har været eksponeret via moderen under graviditeten for lægemidler med valproat, og hos 1 % som har været eksponeret for lægemidler med carbamazepin (87, 88).

En ny artikel om et studie vedrørende prænatal eksponering for lægemidler med valproat har påvist, at mødres brug af lægemidler med valproat i graviditeten muligvis er associeret med forekomst af autisme hos børnene (89).

### Hormonforstyrrelser

Behandling med valproat er hos kvinder forbundet med forhøjelse af de mandlige kønshormoner. Det er påvist, at disse kvinder har en øget risiko for udvikling af polycystiske ovarier (90,91).

Hos mænd er det påvist, at behandling med carbamazepin og valproat kan medføre ændringer i mandlige kønshormoner og abnorm sædkvalitet (92). Samme studie viste, at også mænd behandlet med oxcarbazepin havde øget forekomst af abnorm spermatocytormfologi sammenlignet med en kontrolgruppe.

### Konklusion

Det er de enkelte lægemidlers kroniske bivirkningsprofil, der er af afgørende betydning for valg af antiepileptisk medicin.

De fleste alvorlige kroniske irreversible bivirkninger er forbundet med anvendelse af de ældre antiepileptika.

I forbindelse med de nye lægemidler er der endnu ikke set alvorlige kroniske irreversible lægemidler. Der er dog undtagelser, fx pigmentforandringer i øjne og hud ved behandling med retigabin.

Det skal understreges, at mange af de nye lægemidler kun har været anvendt kort tid, og deres bivirkningsprofil følges tæt.

## 4 Forbrug og brugere

For perioden 2003 – 2012 er forbruget for alle de lægemidler, der indgår i analysen, opgjort som Defineret Daglig Dosis (DDD) i primær- og sygehussektoren.

En DDD er en måleværdi til at måle forbruget og fastsættes af WHO ud fra, hvad en voksen i vedligeholdelsesbehandling i gennemsnit indtager per døgn, hvis den voksne tager lægemidlet mod den sygdom, som lægemidlet oftest anvendes mod globalt set. Salgsdata for forbrug på sygehuse er ikke personhenførbart, men indberettes til Lægemiddelstatistikregisteret på afdelingsniveau. For primærsektoren er det imidlertid muligt at se på hvor mange personer, der har indløst mindst en recept på det aktuelle lægemiddel i perioden.

For hovedparten af de lægemidler, der indgår i analysen, har lægemiddelforbruget<sup>4</sup> i sygehussektoren udgjort få procent af lægemiddelforbruget i primærsektoren (data ikke vist). Lægemidler med midazolam og fosphenytoin er dog næsten eller udelukkende anvendt på sygehuse.

Da forbruget i DDD for de aktuelle lægemidler, der indgår i analysen, har været meget større i primærsektoren end i sygehussektoren, har styrelsen i nærværende rapport valgt at se på antallet af personer, der har indløst mindst en recept på de aktuelle lægemidler. Undtaget er som nævnt lægemidler med midazolam og fosphenytoin, og i tabel 2 vises det samlede forbrug af disse i primær- og sygehussektoren.

**Tabel 2. Samlet forbrug af lægemidler med midazolam og fosphenytoin i DDD for perioden 2003 – 2012.**

Lægemiddel	Forbrug af lægemiddel i 1000 DDD
Midazolam <sup>5,6</sup>	2642
Fosphenytoin <sup>7</sup>	62

Kilde: www.medstat.dk

Tabel 3 viser antallet af brugere eller personer, der i perioden har indløst mindst en recept på de lægemidler eller lægemiddelgrupper, som indgår i analysen.

---

<sup>4</sup> Forbruget er i denne sammenhæng lig med salg. Der findes ingen tal for, hvor stor en del af det solgte, som er brugt

<sup>5</sup> Omkring 90 % solgt til sygehuse

<sup>6</sup> Det er kun Bucculam® der anvendes til langvarige, akutte konvulsive anfald hos børn. Øvrige lægemidler med midazolam anvendes bl.a. til sedation/anæstesi.

<sup>7</sup> Udelukkende solgt til sygehuse

**Tabel 3. Personer<sup>8</sup> som har indløst mindst en recept på de aktuelle lægemidler eller lægemiddelgrupper fra 2003 eller fra markedsføringstidspunktet til 2012.**

Lægemiddel /lægemiddelgruppe	Brugere under 18 år	Voksne brugere på 18 år og derover
Barbitursyrederivater	189	19.897
Benzodiazepiner (clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam)	29.262	341.020
Carboxamidderivater	3.928	53.625
Fedtsyrederivater	5.987	37.916
Succinidderivater	282	284
Hydantoinderivater	80	3.942
Gabapentin	497	124.483
Lacosamid	75	723
Lamotrigin	6.053	63.379
Levetiracetam	2.115	11.649
Parampanel	16	28
Pregabalin	393	70.245
Retigabin	0	71
Stiripentol	56	8
Topiramet	1.717	16.048
Zonisamid	316	1.195

Kilde: Dataleverancer og Lægemiddelstatistik på Statens Serum Institut

Af tabel 3 ses, at det er benzodiazepiner, dernæst lægemidler med lamotrigin og fedtsyrederivater, der i perioden har haft det højeste antal brugere under 18 år. En stor del af brugerne af benzodiazepiner under 18 år er i aldersgruppen 0-4 år. Lægemidlerne (diazepam) anvendes i denne aldersgruppe hovedsagelig til behandling af feberkramper (se side 20).

For voksne er det benzodiazepiner, dernæst lægemidler med gabapentin og pregabalin, der har haft det højeste antal brugere.

#### 4.1 Brugere fordelt efter indikationen på recepten og lægemiddel

I figur 1 er brugerne af de forskellige lægemidler eller lægemiddelgrupper inddelt i grupper efter indikationen på recepten. Indberetning af indikation til lægemiddelstatistikregisteret blev indført den 1. april 2004, hvorfor 2005 er det først hele år med indikationsdata i lægemiddelstatistikregisteret. Der er derfor set på perioden 2005-2012.

Mange af de lægemidler, der indgår i denne analyse, har andre godkendte indikationer end epilepsi. Der henvises til bilag I.

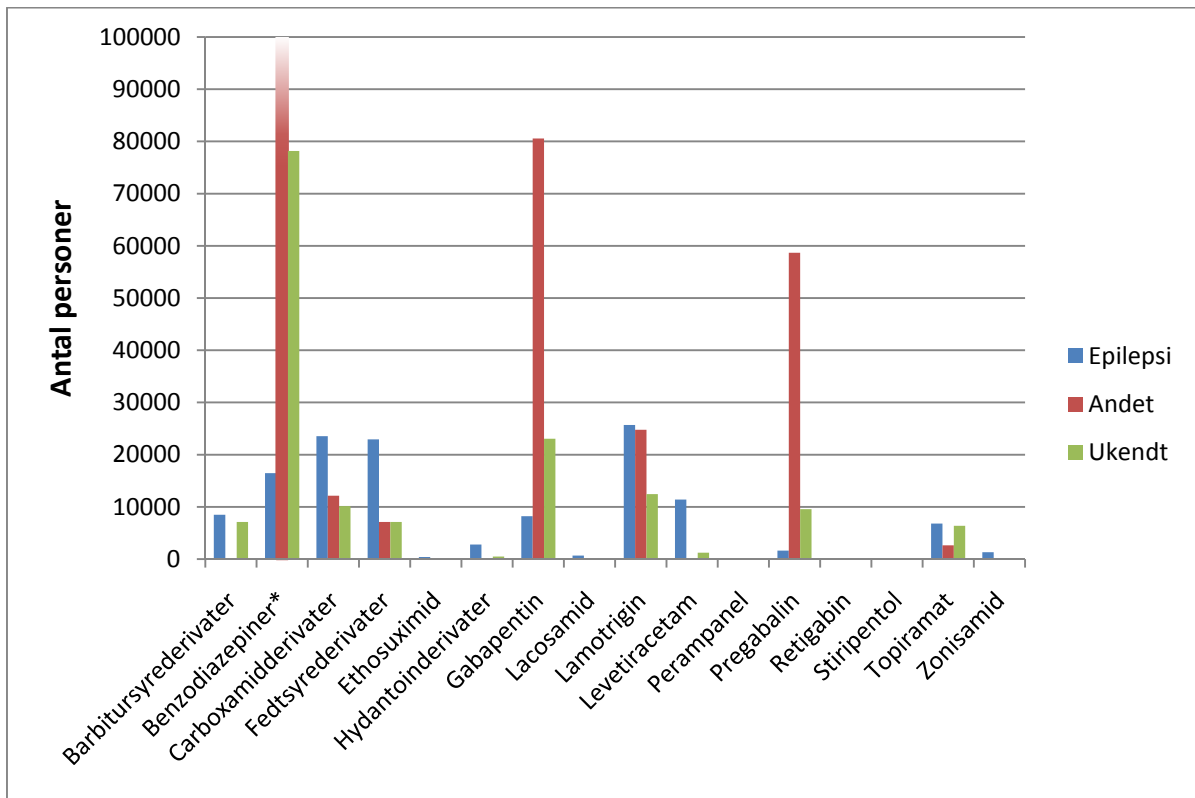
Indikationen er ikke altid indberettet til Lægemiddelstatistikregisteret, og i nogle tilfælde er det ikke indberettet korrekt. For at vurdere om en person sandsynligvis har fået et lægemiddel mod epilepsi eller mod noget andet, er der set på hvilken in-

<sup>8</sup> Den samme bruger kan forekomme i begge aldersgrupper, hvorfor totalen ikke er lig summen af de to kolonner



dikation, der overvejende har været indberettet for denne person ved køb af det aktuelle lægemiddel<sup>9</sup>.

**Figur 1. Personer, som i perioden 2005-2012, har indløst mindst en recept med de aktuelle lægemidler, fordelt efter om deres køb overvejende har haft indikationen epilepsi<sup>10</sup>, anden indikation<sup>11</sup> eller ukendt indikation.**



Kilde: Dataleverancer og Lægemiddelstatistik på Statens Serum Institut.

\*Det totale antal brugere med overvejende anden indikation er for benzodiazepinerne 207.669.

<sup>9</sup> 1) Personer, der kun har ekspeditioner med blank indikation, er klassificeret som "ukendt indikation" (omkring 21 %).

2) Personer, der kun har indikationer inden for den ene af kategorierne 'epilepsi' eller 'anden indikation', er klassificeret på denne indikationsgruppe, uanset antallet af ekspeditioner med blank indikation (omkring 17 % epilepsi og 56 % anden indikation).

3) Personer, der har ekspeditioner med indikationer indenfor både 'epilepsi' og 'anden indikation' (omkring 7 %):

- a) Hvis antallet af ekspeditioner på en indikation er mere end dobbelt så stor som på andre indikationer, er personen talt i denne gruppe. Undtaget herfra er personer, der har to gange flere ekspeditioner med tomme indikationer end med kendte indikationer. Disse personer er rubriceret i gruppen 'ukendt indikation'.
- b) Hvis betingelsen i a) ikke er opfyldt, er personerne rubriceret i gruppen 'ukendt indikation'.

<sup>10</sup> Epilepsi omfatter følgende indikationer "mod epilepsi", "mod kræmper", "til forebyggelse af kræmper", "til muskelkræmper". Muskelkræmper kan dog dække over andre tilstande, men det skal bemærkes, at antallet af recepter med indikationen 'til muskelkræmper' udgør en meget lille del af data.

<sup>11</sup> Gruppen anden indikation omfatter alle andre kendte indikationer end epilepsi.

Antallet af brugere af lægemidler med stiripentol, retigabin, perampanel, lacosamid og ethosuximid er i denne sammenhæng for små til at blive analyseret.

For benzodiazepiner<sup>12</sup> samt lægemidler med gabapentin og pregabalin ses, at langt den største del af brugerne har fået lægemidlet udskrevet mod andet end epilepsi.

For lægemidler med levetiracetam, hydantoinderivater og zonisamid ses, at brugerne næsten udelukkende har fået lægemidlet udskrevet mod epilepsi.

For barbitursyrederivater og lægemidler med carboxamidderivater, fedtsyrederivater, lamotrigin og topiramate er det mindst 40 – 60 % af brugerne, hvor det er vurderet, at brugerne har fået lægemidlerne udskrevet til behandling af epilepsi. Denne andel kan være større, idet der i gruppen 'ukendt indikation' kan være nogle, som har fået det udskrevet mod epilepsi.

## 4.2 Brugere fordelt efter kalenderår og lægemiddel

Nedenfor i figur 2 vises antal personer per år, der har indløst mindst en recept på de lægemidler, der indgår i analysen, og hvor antallet af brugere i mindst et af årene 2003-2012 har været over 5000<sup>13</sup>.

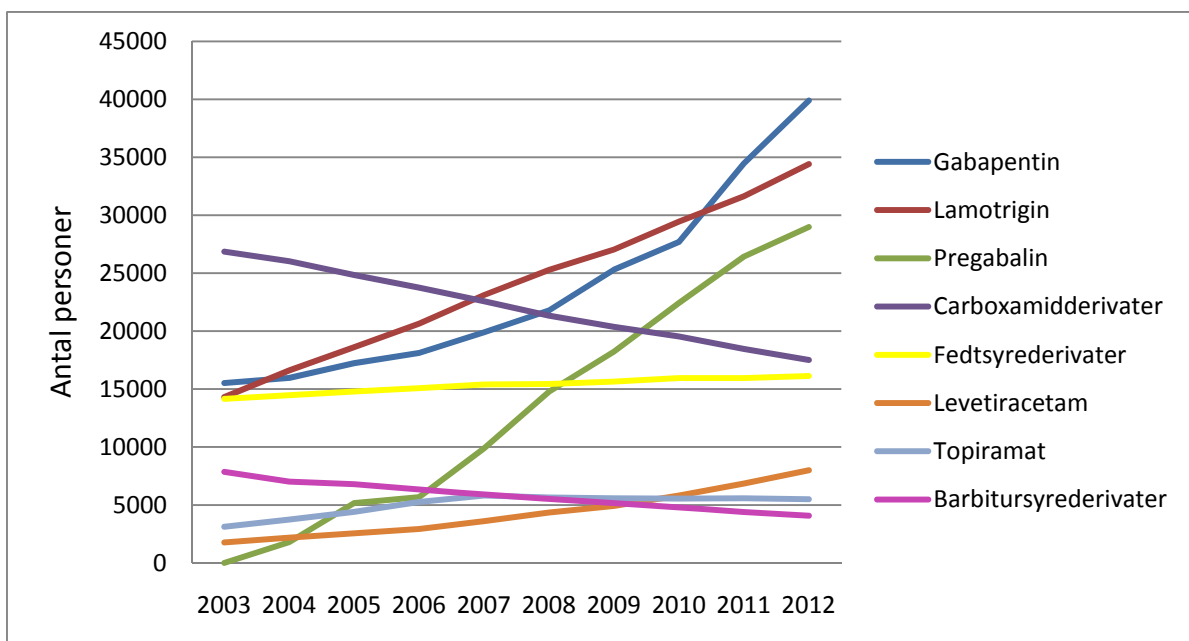
Figuren viser dermed udviklingen i antallet af brugere i perioden for de aktuelle lægemidler.

---

<sup>12</sup> Omkring 85 % af personerne, der har købt en af de fire benzodiazepiner, har udelukkende købt lægemidler med diazepam. For personerne, der har købt lægemidler med diazepam gælder, at 78 % primært har fået det med anden indikation end epilepsi, mens 22 % har haft ukendt indikation og under 0,1 % har haft indikationen epilepsi (data ikke vist). Denne lave andel kan dog skyldes, at indikationen epilepsi ikke er tilknyttet lægemidler med diazepam i lægernes systemer, og det er muligt, at en ukendt del af de 22 % kan være personer med epilepsi. Men det kan konkluderes, at hovedparten af brugerne af lægemidler med diazepam tilsyneladende har fået det mod andet end epilepsi.

<sup>13</sup> Da antallet af brugere af benzodiazepiner er meget højere end for de andre lægemidler, er disse ikke medtaget i figuren.

**Figur 2. Personer som har indløst mindst en recept på de aktuelle lægemidler per år.**



Kilde: [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)

Antallet af brugere er i perioden steget mest for lægemidler med gabapentin, lamotrigin og pregabalin og faldet for lægemidler med benzodiazepiner (clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam) (ikke vist), carboxamidderivater og barbitursyrederivater.

Ud fra de indberettede indikationer ser det ud til, at der for lægemidler med gabapentin især er kommet flere brugere, der er behandlet for smerter, for lægemidler med lamotrigin er der ikke noget klart billede af hvilke type patienter, der er øget, men for lægemidler med pregabalin er der især en stigning i antallet af brugere, der er behandlet for angst og smerter (data ikke vist).

Antallet af brugere af lægemidler med benzodiazepiner (clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam) er ikke vist i figur 2, men det er faldet markant fra 126.442 i 2003 til 68.931 i 2012.

Benzodiazepiner er afhængighedsskabende lægemidler, og der har i perioden været mange nationale initiativer til nedbringelse af antallet af brugere, fx er Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler<sup>14</sup> revideret, Institut for Rationel Farmakoterapi har udsendt en række behandlingsvejledninger til sundhedspersonalet om, hvordan man mest hensigtsmæssigt kan iværksætte udtrapning, og der er blevet indført nye regler for udstedelse, fornyelse eller generhvervelse af kørekort. Alle disse tiltag har medvirket til et fald i antallet af brugere.

<sup>14</sup> Vejledning nr. 38 af 18. juni 2008 om ordination af afhængighedsskabende lægemidler er erstattet af vejledning nr. 9264 af 10. juni 2013

## 5 Indberettede bivirkninger

Bivirkninger indberettes til og registreres i Sundhedsstyrelsens database, hvis blot der er en *mulig* sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Databasen indeholder derfor rapporter om mulige bivirkninger. En bivirkningsindberetning i bivirkningsdatabasen er således ikke ensbetydende med, at der er en sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen.

I en indberetning kan der være angivet flere mistænkte lægemidler som årsag til en mulig bivirkning.

I denne analyse indgår bivirkningsindberetninger modtaget i perioden 2003 – 2012 på lægemidler, som kan anvendes til behandling af epilepsi (tabel 1). Alle bivirkningsindberetninger er medtaget i analysen uafhængigt af hvilken indikation, det i indberetningen er beskrevet, patienten har fået lægemidlet for. I perioden er i alt modtaget 1012 indberetninger omhandlende 2827 mulige bivirkninger.

Læger og tandlæger skal de første 2 år efter markedsføringstilladelsen for et lægemiddel indberette alle bivirkninger, og derefter alle alvorlige eller uventede bivirkninger. For generiske lægemidler gælder uanset tidspunkt, at der kun skal indberettes alvorlige og uventede bivirkninger.<sup>15</sup>

En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

I det følgende er i gruppen benzodiazepiner inkluderet lægemidler med clobazam, clonazepam, diazepam eller midazolam.

### 5.1 Indberetninger fordelt på medicinbrugerens alder, mistænkt lægemiddel og alvorlighed

I en bivirkningsindberetning er det muligt at anføre alderen, som medicinbrugerens havde på det tidspunkt, bivirkningen opstod.

Hvis alderen ikke er oplyst, er det muligt ud fra andre parametre som fødselsdato og år samt bivirkningens startdato at udregne den aktuelle alder.

Hvis ingen af disse data er tilgængelige, er indberetningen i dette afsnit kategoriseret i kategorien 'ukendt alder'.

I tabel 4 vises for de 1012 indberetninger aldersfordelingen på medicinbrugerne.

---

<sup>15</sup> Bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m

**Tabel 4. Indberetninger fordelt på medicinbrugerens alder, da bivirkningen opstod. I parentes procent.**

Medicinbrugerens alder	Antal
Under 18 år	74 (7)
Voksne	639 (63)
Ukendt alder	238 (24)
Eksponeret via moderen i fostertilværelsen	61 (6)
<b>Total</b>	1.012

Det ses, at der er modtaget flest indberetninger på voksne medicinbrugere. I omkring 24 % af indberetningerne er det ud fra de opgivne parametre ikke muligt at fastsætte, hvilken alder medicinbrugeren havde, da bivirkningen opstod.

Nedenfor i tabel 5 vises bivirkningsindberetningernes fordeling på mistænkt lægemiddel, alvorlighed samt alder på medicinbrugeren (under 18 år, eller 18 år og derover) eller om eksponering er sket via moderen i fostertilværelsen.

Som ovenfor nævnt kan en indberetning indeholde flere mistænkte lægemidler, hvorfor summen i tabel 5 ikke er 1012 indberetninger.

**Tabel 5. Indberetninger fordelt på lægemiddel og alvorlighed, alder på medicinbrugeren eller, om eksponeringen er sket i fostertilværelsen. I parentes procent.**

Lægemiddel eller lægemiddelgruppe	Total	Alvorlige	Eksposering i fostertilværelsen	Brugere under 18 år	Voksne brugere på 18 år og derover	Ukendt alder
Barbitursyrederivater	12	6 (50)	1 (8)	1 (8)	5 (42)	5 (42)
Benzodiazepiner (clonazepam, clonazepam, diazepam og midazolam)	69	50 (72)	3 (4)	6 (9)	50 (72)	10 (15)
Carboxamidderivater	131	77 (59)	19 (15)	10 (8)	62 (47)	40 (31)
Fedtsyrederivater	123	80 (65)	19 (15)	21 (17)	56 (46)	27 (22)
Ethosuximid	1	1 (100)			1 (100)	
Hydantoinderivater	12	11 (92)		3 (25)	8 (67)	1 (8)
Gabapentin	94	35 (37)	2 (2)		78 (83)	14 (15)
Lacosamid	6	3 (50)		1 (17)	4 (66)	1 (17)
Lamotrigin	284	147 (52)	18 (6)	22 (8)	168 (59)	76 (27)
Levetiracetam	53	28 (53)	5 (9)	7 (13)	28 (53)	13 (25)

Perampenal	0					
Pregabalin	206	91 (44)			158 (77)	48 (23)
Retigabin	2	2 (100)				2 (100)
Stiripentol	2	2 (100)		2 (100)		
Topiramate	82	38 (46)	9 (11)	5 (6)	51 (62)	17 (21)
Zonisamid	8	2 (38)	1 (12)	1 (12)	3 (38)	3 (38)
<b>Total</b>	<b>1.085</b>	<b>573 (53)</b>	<b>77</b>	<b>79</b>	<b>672</b>	<b>257</b>

Der er modtaget flest indberetninger på lægemidler med lamotrigin og pregabalin.

Når der ses bort fra de lægemidler, for hvilke der kun er modtaget ganske få indberetninger, er det lægemidler med benzodiazepiner og hydantoinerivater, hvor der er modtaget den højeste andel alvorlige indberetninger. Det kan skyldes, at der i disse grupper er inkluderet lægemidler, der har været på markedet i mange år. De ikke-alvorlige bivirkninger er derfor ikke blevet indberettet i så høj grad som de alvorlige.

Antallet af bivirkningsindberetninger, som Sundhedsstyrelsen i perioden har modtaget, følger i store træk antallet af brugere, så det er størst for de lægemidler, der har haft det højeste antal brugere (tabel 3 og 5).

Undtaget er dog benzodiazepiner og lægemidler med gabapentin, som har et højt antal brugere i perioden (tabel 3), men der er modtaget relativt få indberetninger. Benzodiazepiner og lægemidler med gabapentin har været markedsført i mange år, og bivirkningsprofilerne er kendte, hvilket kan være en af årsagerne til, at bivirkningerne ofte ikke indberettes.

Lægemidler med lamotrigin har ligeledes været på markedet i mange år, og har færre brugere end lægemidler med gabapentin (tabel 3), men der er modtaget langt flere bivirkningsindberetninger i perioden (tabel 5).

Af figur 2 ses, at der per år har været næsten lige mange forskellige brugere af lægemidler med lamotrigin og gabapentin, men af tabel 3, at der i perioden 2003 – 2012 sammenlagt har været flere forskellige brugere (omkring dobbelt så mange) af lægemidler med gabapentin end af lægemidler med lamotrigin. Dvs. at for lamotrigin er der flere brugere, der har været i behandling igennem flere af årene end det er gældende for gabapentin.

Dette antyder, at de, der har anvendt lægemidlerne i mange år, oftere indberetter bivirkninger, end de der har anvendt lægemidlerne i kortere tid. Men forskellen kan bl.a. også skyldes, at der er flere bivirkninger ved behandling med lamotrigin end ved behandling med pregabalin eller forskelle i patienternes grundsygdomme.

### 5.1.1 Medicinbrugere under 18 år

Der er i alt modtaget 74 indberetninger, hvor det er kendt, at medicinbrugeren var under 18 år, da bivirkningen opstod.

Ved at sammenholde antallet af indberetninger med antal brugere (tabel 3 og tabel 5) ses, at benzodiazepinerne har haft det største antal brugere, dernæst lægemidler med lamotrigin og fedtsyrederivater, mens der er modtaget flest indberetninger på lægemidler med lamotrigin, fedtsyre- og carboxamidderivater for denne aldersgruppe.

Antallet af brugere af benzodiazepiner er omkring 6 gange større end af de øvrige lægemidler, men Sundhedsstyrelsen har i forhold til dette antal modtaget meget få bivirkningsindberetninger for denne lægemiddelgruppe. Benzodiazepiner er lægemidler, som har været markedsført i mange år (se endvidere ovenfor).

I 2012 udgjorde antallet af brugere af benzodiazepiner i aldersgruppen 0-4 år omkring 40 % af brugerne af benzodiazepiner under 18 år ([www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)). I denne aldersgruppe er det hovedsagligt lægemidler med diazepam, der er ordineret til behandling af feberkramper.

Det ses, at der for lægemidler med pregabalin ikke er modtaget nogen indberetninger, hvor medicinbrugeren er under 18 år. Der har dog været et lille antal brugere under 18 år i perioden (tabel 3). Lægemidler med pregabalin har ingen godkendte indikationer til brugere under 18 år (Bilag I).

Der er ligeledes ikke modtaget bivirkningsindberetninger på lægemidler med gabapentin og stiripentol i denne aldersgruppe. Der har været et lille antal brugere (tabel 3), og disse lægemidler har godkendte indikationer for brugere under 18 år.

Indberetninger til Lægemiddelstatistikregisteret er i enkelte tilfælde behæftet med fejl. Det kan f.eks. være indberetning af et forkert cpr-nummer. Fejlindberetningen kan fx ske, når en kvinde har sit barn med til undersøgelse, og lægen kommer til at bruge barnets sygesikringsbevis i stedet for moderens.

For mange af bivirkningsindberetningerne har det ikke været muligt at udtrække medicinbrugers alder, og der er således en vis usikkerhed omkring disse tal.

### 5.1.2 Voksne medicinbrugere

Der er i alt modtaget 639 indberetninger, hvor det er kendt, at medicinbrugeren var voksen, da bivirkningen opstod.

Ved at sammenholde antallet af indberetninger med antallet af brugere (tabel 3 og 5) ses, at antallet af brugere er størst for benzodiazepiner, dernæst lægemidler med gabapentin og pregabalin, mens der er modtaget flest bivirkningsindberetninger på lægemidler med lamotrigin, pregabalin og gabapentin for denne gruppe.

Som for medicinbrugere under 18 år afspejler antallet af bivirkningsindberetninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget for de forskellige lægemidler eller lægemiddelgrupper, til dels antallet af brugere. For de lægemidler eller lægemiddelgrupper, som har haft et højt antal brugere i perioden, er der modtaget et større antal indbe-

retninger, end for de lægemiddelgrupper eller lægemidler, som har haft et lille antal brugere. Undtaget er dog benzodiazepingruppen og lægemidler med gabapentin, jf. ovenfor.

### 5.1.3 Eksponering i fostertilværelsen

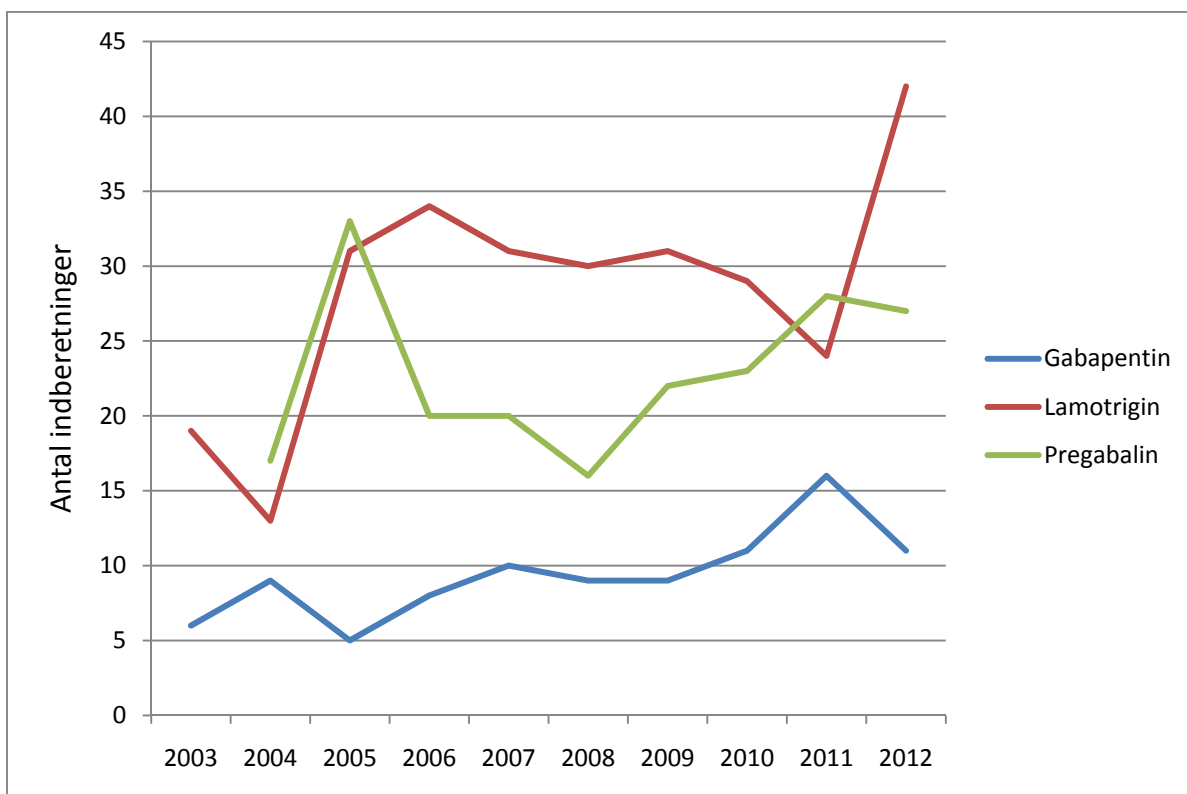
Der er i alt modtaget 61 indberetninger om mulige bivirkninger hos et foster eller barn, som er blevet eksponeret via moderen i fostertilværelsen.

Disse indberetninger er nærmere omtalt i afsnit 5.5.12.

## 5.2 Indberetninger per år

Lægemidler med gabapentin, lamotrigin og pregabalin har haft de største stigninger i antallet af brugere i perioden (figur 2). I figur 3 vises antallet af indberetninger per år på disse lægemidler.

**Figur 3. Indberetninger per år på lægemidler med gabapentin, lamotrigin og pregabalin.**



Pregabalin er det eneste af de 3 lægemidler, der er blevet markedsført i perioden (2004). I de 2 første år, et lægemiddel er på markedet, skal, som tidligere omtalt, alle bivirkninger indberettes.

Antallet af brugere per år af lægemidler med pregabalin er steget de 2 første år efter markedsføringstilladelsen (2004-2006) og også fra 2006 -2012, hvor antallet af



brugere er steget omkring 4-doblet (figur 2). Disse stigninger er dog ikke afspejlet i antallet af indberetninger (figur 3).

Lægemidler med lamotrigin har indtil 2010 haft et større antal brugere end lægemidler med gabapentin og pregabalin (figur 2) og også et højere antal indberetninger i næsten hele perioden (figur 3). Antallet af brugere af lægemidler med lamotrigin er dog steget gennem hele perioden uden en tilsvarende stigning i antallet af indberetninger. Dette kan måske skyldes, at det er et lægemiddel, der har været på markedet i mange år, og hvor bivirkningsprofilen derfor er kendt.

For lægemidler med gabapentin er der ligeledes registreret en stor stigning i antallet af brugere (figur 2) uden en tilsvarende stigning i antallet af bivirkningsindberetninger (figur 3). Lægemidler med gabapentin har ligeledes været på markedet i mange år (se endvidere ovenfor).

Den samlede konklusion er, at det øgede antal brugere per år ikke reflekteres i et tilsvarende øget antal indberetninger per år.

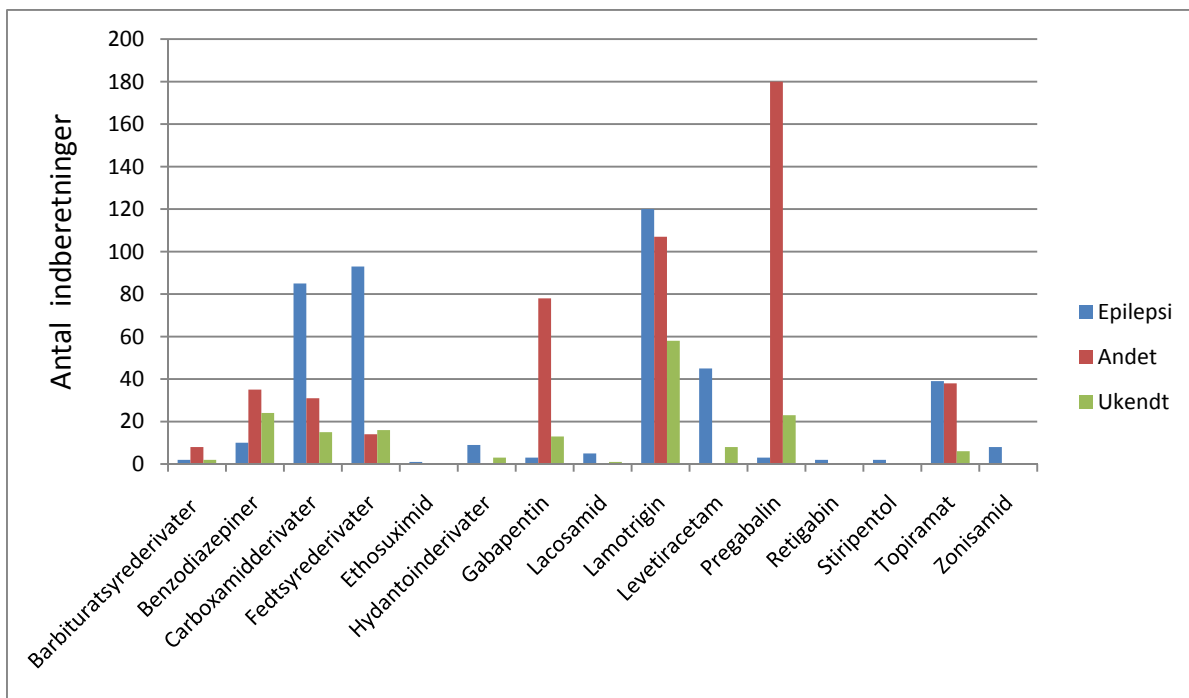
### 5.3 Indberetninger fordelt efter indikationen for det mistænkte lægemiddel

I bivirkningsindberetninger er det ikke obligatorisk at beskrive indikationen for lægemidlerne, der er mistænkt som årsag til bivirkningerne. I omkring 16 % af de indberetninger, der indgår i analysen, er der ikke angivet nogen indikation på nogen af de mistænkte lægemidler i indberetningen.

I figur 4 vises fordelingen på indikationsgrupper.

Hvis indikationen ikke er beskrevet, er indberetningen optalt i kategorien 'ukendt indikation', og hvis indikationen er opgivet, men ikke er epilepsi, er den optalt i gruppen 'anden indikation'. Hvis der i en indberetning er opgivet flere indikationer, der tilhører mere end en indikationsgruppe, er indberetningen talt med i begge grupper.

**Figur 4. Indberetninger fordelt efter indikationen på det mistænkte lægemiddel.**



Figuren viser, at andelen af indberetninger på de enkelte lægemidler eller lægemiddelgrupper, hvor indikationen er ukendt, er i intervallet nul (lægemidler med zonisamid, retigabin, stiripentol og ethosuximid) til omkring en tredjedel (benzodiazepinerne).

For de bivirkningsindberetninger, hvor indikationen på det mistænkte lægemiddel er kendt, ses, at for lægemidler med ethosuximid, retigabin, stiripentol, lacosamid, zonisamid, hydantoinderivater og levetiracetam er det i alle indberetningerne beskrevet, at indikationen for lægemidlet var epilepsi.

I bivirkningsindberetningerne på lægemidler med carboxamidderivater og fedtsyrederivater er indikationsgruppen overvejende beskrevet som epilepsi.

I bivirkningsindberetningerne på lægemidler med lamotrigin og topiramet er det i omtrent lige mange beskrevet, at indikationen var epilepsi som, at indikationen var en anden.

I indberetningerne på benzodiazepinerne og lægemidler med pregabalin, gabapentin og barbitursyrederivater er det overvejende beskrevet, at indikationen var en anden end epilepsi.

De godkendte indikationer for lægemidlerne er beskrevet i bilag I.

I figur 1 er brugerne fordelt efter den indikation, lægemidlet er vurderet udskrevet på, og i figur 4 er bivirkningsindberetninger fordelt efter indikationen for det mistænkte lægemiddel i indberetningen.

Det ses, at der er god overensstemmelse:

For de lægemidler, der hovedsagelig er vurderet udskrevet på indikationen epilepsi, er der modtaget flest bivirkningsindberetninger, hvor det mistænkte lægemiddel er givet på denne indikation.

For de lægemidler, der overvejende er vurderet udskrevet på andre indikationer end epilepsi, er der modtaget flest bivirkningsindberetninger, hvor det mistænkte lægemiddel er givet på en anden indikation end epilepsi.

## 5.5 Beskrivelse af udvalgte indberettede bivirkninger

For de lægemidler eller lægemiddelgrupper, som indgår i analysen, er i bilag II vist de indberettede bivirkningers fordeling på organklasser.

For de fleste af lægemidlerne, der indgår i analysen, er de oftest indberettede bivirkninger symptomer fra nervesystemet som fx svimmelhed og kramper. For benzodiazepinerne og lægemidler med levetiracetam er der dog hyppigst indberettet psykiatriske symptomer, fx depression og angst, og for lægemidler med hydantoin-derivater og lacosamid er det symptomer fra huden som fx udslæt. For lægemidler med zonisamid er det oftest symptomer fra mave-tarm kanalen, fx forstoppelse, der er indberettet hyppigst. Langt de fleste indberettede bivirkninger er kendte og velbeskrevne.

I dette afsnit beskrives udvalgte indberettede bivirkninger på de aktuelle lægemidler. Udvælgelsen af bivirkninger er sket på baggrund af litteraturafsnittet (afsnit 3). Det er således undersøgt, om Sundhedsstyrelsen i perioden har modtaget indberetninger om bivirkninger svarende til dem, der er beskrevet i dette afsnit.

Nedenstående afsnit er opbygget i underafsnit svarende til de organklasser, der er beskrevet i afsnit 3. Som ovenfor nævnt kan en indberetning indeholde flere mistænkte lægemidler for de enkelte bivirkninger, hvorfor totalen i tabellerne 6-7 og 9-16 ikke svarer til antallet af indberetninger (se nedenfor).

### 5.5.1 Symptomer fra blod og lymfesystemet

#### Bloddyskrasier

Som beskrevet i afsnit 3 er påvirkninger af blodet (leukopeni, trombocytopeni med videre) som mulige bivirkninger velkendt ved behandling med mange af de aktuelle antiepileptika, og der henvises til de relevante produktresuméer ([www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk) eller [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Sundhedsstyrelsen har modtaget 27 indberetninger, hvor der er beskrevet bivirkninger med relation til blodet. De indberettede mulige bivirkninger fordelt på mistænkte lægemidler vises i tabel 6.

Det er ikke muligt ud fra indberetningerne at vurdere ætiologien til de enkelte bivirkninger, herunder om det er idiosynkratiske reaktioner.

**Tabel 6. Indberettede mulige bivirkninger om påvirkning af blodet, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

	Lægemidler							
<b>Bivirkning</b>	Benzodiazepi- ner	Carboxamidderi- vater	Fedtsyrederivater	Gabapentin	Lamotrigin	Levetirace- tam	Pregabalin	<b>Total</b>
Leukocytose		1					1	2
Leukopeni		3	1		3	1		8
Eosinofili		2						2
Anæmi			2		2			4
Neutropeni					2	1		3
Trombocytopeni	2	2	1	1	2	1	1	10
Lymfadenopati					3		2	5
Blødningsforstyr- relser <sup>16</sup>					2			2
<b>Total</b>	2	8	4	1	14	3	4	36

Det ses, at det oftest er lægemidler med lamotrigin, der er mistænkt som årsag til bivirkninger med relation til blodet. Lægemidler med lamotrigin har i perioden haft et højt antal brugere, både blandt børn og voksne (tabel 3), og i 28 % af de indberetninger, der er modtaget i perioden, er lægemidler med lamotrigin mistænkt (tabel 5).

<sup>16</sup> Kodet som blødningsforstyrrelse uden nærmere specifikation

I produktresumeerne er der for flere af de aktuelle lægemidler beskrevet, at det anbefales at monitorere blodtallene. Ved behandling med lægemidler med stiripentol er det fx beskrevet, at der bør foretages vurderinger af blodtællinger, inden behandlingen påbegyndes, og blodtællingerne bør kontrolleres hver 6. måned, medmindre andet er klinisk indiceret.

Ved behandling med lægemidler med valproat skal der doseres med forsigtighed til patienter med koagulationsforstyrrelser og reduceret trombocytaltal, og der bør foretages koagulationsanalyse, herunder bestemmelse af trombocytaltallet før operation, og i tilfælde af spontane hæmatomer eller blødninger.

For lægemidler med ethosuximid er det også beskrevet, at der bør foretages periodiske blodtællinger.

Der henvises til de aktuelle produktresumeer.

## 5.5.2 Metabolisme og ernæring

### Ændringer i appetitten og legemsvægten

Mange af de lægemidler, der indgår i analysen, kan som tidligere nævnt påvirke appetitten og vægten, enten ved en øgning eller en nedsættelse. En nærmere beskrivelse kan læses i de aktuelle produktresumeer.

Der er i alt modtaget 48 indberetninger vedrørende påvirkning af appetitten eller vægten som mulig bivirkning på de aktuelle lægemidler. I tabel 7 vises de indberettede mulige bivirkningers fordeling på mistænkte lægemidler.

Det ses, at der hyppigst er indberettet appetit- og vægtændringer som mulig bivirkning på lægemidler med pregabalin. I omkring 20 % af de indberetninger, som er medtaget i analysen er pregabalin et mistænkt lægemiddel (tabel 5). Lægemidler med pregabalin er således et af de lægemidler, som oftest er mistænkt som årsag til bivirkninger i indberetningerne.

I flere af indberetningerne om vægttab eller øgning er det ikke en kendt bivirkning for det mistænkte lægemiddel, fx vægtøgning ved behandling med lamotrigin. I mange af disse indberetninger er der andre mistænkte lægemidler – også lægemidler, der ikke indgår i denne analyse (fx quetiapin og venlafaxin), hvor den aktuelle påvirkning af vægten er kendt for et eller flere af disse lægemidler.

Patienter, der behandles med lægemidler, der kan påvirke vægten, bør informeres om muligheden for vægtforøgelse eller vægttab i begyndelsen af behandlingen, og der bør tages nødvendige forholdsregler for at minimere dette.

**Tabel 7. Indberettede mulige bivirkninger om påvirkning af appetitten og/eller vægten, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

	Lægemidler									Total
	Benzodiazepi- ner	Carboxamid- derivater	Valproat	Gabapentin	Lamotrigin	Levetiracetam	Pregabalin	Topiramet	Zonisamid	
Øgning af appetitten og/ eller vægten	4	2	4	3	4	1	18	1		37
Nedsættelse af appetitten og / eller vægten	2		2		3	2	3	6	1	19
<b>Total</b>	6	2	6	3	7	3	21	7	1	56

## Hyponatriæmi

Lægemedler med carbamazepin og oxcarbazepin har en antidiuretisk hormonlignende virkning, som kan medføre hyponatriæmi og væskeretention. Tilstanden kan være ledsaget af kliniske symptomer som tiltagende anfald, konfusion og bevidsthedssvækkelse. Hyponatriæmi er ligeledes beskrevet ved behandling med lægemidler med eslicarbazepin og i sjældne tilfælde for lægemidler med valproat.

Patienter, der behandles med lægemidler med oxcarbazepin eller eslicarbazepin, og som har eksisterende nyreproblemer ledsaget af lav natriumkoncentration, eller patienter, som samtidig behandles med natriumreducerende lægemidler (f.eks. diuretika eller desmopressin) samt NSAID (f.eks. indomethacin), bør få foretaget måling af koncentrationen af natrium i serum før og under behandlingen.

Der henvises til de aktuelle produktresuméer.

Sundhedsstyrelsen har modtaget 13 indberetninger, hvor hyponatriæmi er indberettet som mulig bivirkning til de lægemidler, der indgår i denne analyse. I tabel 8 vises de indberettede mulige bivirkninger om hyponatriæmi, fordelt på mistænkte lægemidler.

**Tabel 8. Indberettede mulige bivirkninger om hyponatriæmi, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

Bivirkning	Lægemedler					
	Carboxamidderivater			Valproat	Lamotrigin	Total
	Carbamazepin	Oxcarbazepin	Eslicarbazepin			
Hyponatriæmi	2	7	2	1	1 <sup>17</sup>	13

### 5.5.3 Psykiatriske bivirkninger

Selv-mordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebo-kontrollerede forsøg med antiepileptika har vist en let forøget risiko for selv-mordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for de aktuelle lægemidler.

---

<sup>17</sup> Hyponatriæmi er ikke en kendt bivirkning til lamotrigin. I indberetningen er også mistænkt et andet lægemiddel, for hvilket hyponatriæmi er en kendt bivirkning.

Der er modtaget 17 indberetninger, hvor det er beskrevet, at patienten havde selvmordstanker, forsøgte eller begik selvmord i forbindelse med behandling med de lægemidler, som indgår i analysen.

I tabel 9 vises de indberettede mulige bivirkninger om selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord fordelt på mistænkte lægemidler.

Lægemidler med lamotrigin, pregabalin og levetiracetam er de lægemidler, der oftest er mistænkt for bivirkningerne. Som nævnt ovenfor er lægemidler med lamotrigin og pregabalin dem, hvor oftest er indberettet bivirkninger (tabel 5).



**Tabel 9. Indberettede mulige bivirkninger om selvmordstanker, selvmordsforsøg eller selvmord, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

<b>Bivirkning</b>	<b>Lægemidler</b>							<b>Total</b>
	Benzodiazepiner	Carboxamidderivater	Fedtsyrederivater	Lamotrigin	Levetiracetam	Pregabalin	Topiramat	
Selv mord	1				1			2
Selv mordsforsøg				2		1		3
Selv mordstanker	2	2	1	3	4	4	1	17
<b>Total</b>	3	2	1	5	5	5	1	22

Patienterne bør overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør iværksættes.

## 5.5.4 Symptomer fra nervesystemet

### Dosisrelaterede akutte bivirkninger

Som tidligere nævnt viser bilag II de indberettede mulige bivirkningers fordeling på organklasser for de lægemidler eller lægemiddelgrupper, som indgår i analysen.

Af akutte dosisrelaterede bivirkninger fra nervesystemet er især svimmelhed og dødsighed hyppigt indberettet (absolutte tal ikke vist).

Det har i denne analyse ikke været muligt at udtrække indberetninger med bivirkninger beskrevet som anfaldsforværring ved høje doser, idet der i det kodningssystem, der er anvendt til kodning af bivirkningerne, ikke er en entydig term for dette.

### Kognitive forstyrrelser

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 3 indberetninger, hvor kognitive forstyrrelser er kodet som mulig bivirkning til behandling med et af de lægemidler, som indgår i analysen. (De mistænkte lægemidler er lægemidler med benzodiazepiner, fedtsyrederivater og topiramet).

Dette antal er sandsynligvis for lavt. Kognitive forstyrrelser kan være kodet med mange andre termer, fx hukommelsesbesvær. I denne analyse er det dog ikke muligt at komme det faktiske antal indberetninger nærmere.

I produktresumeeet for lægemidler med topiramet er beskrevet, at årsagen til kognitiv reduktion ved epilepsi er multifaktoriel og kan skyldes selve epilepsien eller den antiepileptiske behandling. I litteraturen er der rapporteret om nedsat kognitiv funktion hos voksne, som behandles med topiramet, og som derfor har behov for dosisreduktion eller seponering af behandling.

Forskellige former for kognitive forstyrrelser er velbeskrevet for mange andre af de lægemidler, der indgår i analysen, og der henvises til de aktuelle lægemidlers produktresumeer.

### Psykomotorisk hæmning

Sundhedsstyrelsen har modtaget en enkelt indberetning, hvor en bivirkning er kodet som psykomotorisk hæmning<sup>18</sup> af en patient, der var i behandling med valproat. Eksponeringen var sket i fostertilværelsen.

### Insomni

Insomni eller søvnløshed er en kendt bivirkning til mange af de lægemidler, som anvendes til behandling af epilepsi. Der henvises til produktresumeerne.

---

<sup>18</sup> I bilag II er psykomotorisk hæmning kategoriseret under organklassen med psykiatiske symptomer

Sundhedsstyrelsen har modtaget 17 indberetninger, hvor insomni<sup>19</sup> eller søvnløshed er indberettet som mulig bivirkning til de lægemidler, der indgår i denne analyse.

I tabel 10 vises de indberettede mulige bivirkninger om søvnløshed, fordelt på mistænkte lægemidler.

**Tabel 10. Indberettede mulige bivirkninger om insomni, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

Lægemidler							
Benzodiazepiner		Carbamazepin	Lamotrigin	Levetiracetam	Pregabalin	Topiramet	Total
Clonazepam	Diazepam						
2	2	1 <sup>20</sup>	3	1	7	2	18

Det ses, at der oftest er indberettet insomni på lægemidler med pregabalin.

Som tidligere nævnt er lægemidler med pregabalin et af dem, hvor oftest er indberettet bivirkninger (tabel 5).

#### Encephalopati induceret af lægemidler med valproat

Som beskrevet i afsnit 3 kan encephalopati forekomme som mulig bivirkning til behandling med valproat.

Der er modtaget 3 indberetninger om encephalopati i forbindelse med behandling med valproat.

### 5.5.5 Symptomer fra øjne

#### Myopi og glaukom

Akut myopi associeret med sekundært snærvinklet glaukom kan, som beskrevet i afsnit 3, opstå hos patienter i behandling med topiramet.

Symptomerne omfatter akut nedsat synsskarphed og/eller okulære smerter. Behandling omfatter seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt, efter den behandlede læges vurdering og passende tiltag for at reducere det intraokulære tryk.

<sup>19</sup> I bilag II er insomni kategoriseret under organklassen med psykiatiske symptomer

<sup>20</sup> Insomni er ikke en kendt bivirkning til carbamazepin – patientens grundsygdom kan forklare søvnløsheden

Symptomerne opstår typisk i løbet af første måned efter behandlingsstart. I modsætning til primært snærvinklet glaukom, der er usædvanligt under 40-års alderen, kan sekundært akut snærvinklet glaukom i forbindelse med behandling med topiramate forekomme hos både børn og voksne.

Sundhedsstyrelsen har modtaget én indberetning om udvikling af glaukom som mulig bivirkning i forbindelse med behandling med topiramate.

### Synsfeltsdefekt

Synsfeltsdefekter rapporteret hos patienter, som blev behandlet med vigabatrin, er ligeledes beskrevet i afsnit 3.

Sundhedsstyrelsen har modtaget 30 indberetninger om synsfeltsdefekter<sup>21</sup> som mulige bivirkninger til behandling med vigabatrin.

Synsfeltsdefekter rapporteret hos patienter, som blev behandlet med vigabatrin, har varieret fra milde til alvorlige. Alvorlige tilfælde er potentielt invaliderende.

Alle patienter bør have foretaget en synsfeltsundersøgelse hos en øjenlæge før behandlingen med vigabatrin påbegyndes, og derefter med intervaller på 6 måneder under hele behandlingen.

Patienten skal informeres omhyggeligt om hyppigheden og betydningen af udvikling af synsfeltsdefekter under behandling med vigabatrin og skal gøres opmærksom på at rapportere enhver form for nye synsproblemer og symptomer, der kan være forbundet med synsfeltsindskrænkning. Hvis der opstår synssymptomer, bør patienten henvises til en øjenlæge.

Hvis synsfeltsindskrænkning konstateres under et kontrolbesøg, bør gradvis seponering af vigabatrin overvejes. Hvis det besluttes at fortsætte behandlingen, bør man overveje hyppigere kontrolbesøg (perimetri) for at påvise progression eller defekter, som truer synet.

Perimetri er sjældent mulig hos børn med en udviklingsalder under 9 år. Risikoen ved behandling skal nøje afvejes mod de mulige fordele ved behandling af børn. På nuværende tidspunkt findes der ingen sikker metode til diagnosticering eller udelukkelse af synsfeltsdefekter hos børn, hvor en standardiseret perimetri ikke kan gennemføres.

## 5.5.6 Symptomer fra hjertet

### Akutte dosisrelaterede bivirkninger

Der er indberettet 3 alvorlige reaktioner ved intravenøst administrerede lægemidler med phenytoin og fosphenytoin, hvor patienterne har fået respirations- og hjertestop som mulig bivirkning til lægemidlet.

---

<sup>21</sup> I bilag II er synsfeltsdefekter kategoriseret under organklassen med symptomer fra nervesystemet

## Hjerterytmeforstyrrelser

Ved behandling med flere af de lægemidler, der indgår i analysen, er hjerterytmeforstyrrelser velkendte bivirkninger. I det system bivirkningerne kodes efter, eksisterer der ikke en entydig kode for hjerterytmeforstyrrelse.

Der er i alt modtaget 26 indberetninger med bivirkninger, der kan have relation til hjerterytmeforstyrrelser.

I 25 af de 26 indberetninger er de aktuelle elektrokardiogramforandringer ikke beskrevet.

Den sidste indberetning vedrørte QT forlængelse, der var observeret på et EKG fra en patient, som blev behandlet med lamotrigin.

I tabel 11 vises de mulige bivirkninger, som kan have relation til hjerterytmeforstyrrelser, fordelt på mistænkte lægemidler.

I produktresumeeet for lægemidler med lacosamid er det beskrevet, at der er observeret forlængelser af PR-intervallet i kliniske studier. Atrio-ventrikulært blok af 2. grad eller højere er blevet rapporteret efter markedsføring, og atrieflimren eller atrieflagren er begge rapporteret fra ikke-blindede epilepsistudier og efter markedsføring.

Patienterne bør gøres opmærksomme på symptomerne på atrioventrikulær blok af 2. grad eller højere (f.eks. langsom eller uregelmæssig puls, følelsen af at være uklar og være ved at besvime) og på symptomerne på atrieflimren eller atrieflagren (f.eks. palpitationer, hurtig eller uregelmæssig puls, besværet åndedræt) og bør rådes til at søge lægehjælp, hvis nogen af disse symptomer opstår.

I produktresumeeet for lægemidler med eslicarbazepin acetat er beskrevet, at der kan opstå bivirkninger, som forbindes med forlængelse af PR-intervallet (fx atrioventrikulært blok, synkope og bradykardi). Der er ikke set 2. eller 3. grads atrioventrikulært blok hos patienter i behandling med eslicarbazepin acetat.

I produktresumeeer for lægemidler med oxcarbazepin er beskrevet, at behandling meget sjældent kan medføre nedsat hjerteroverledning, og patienter med allerede eksisterende overledningsforstyrrelser (fx. atrioventrikulært blok, arytmier) bør holdes under nøje observation.

Det er også beskrevet, at der ved behandling med carbamazepin er set bradykardi, arytmier og atrio-ventrikulært blok, og ved behandling med lægemidler med pregabalin er set atrioventrikulært blok af første grad og sinustakykardi, sinusarytmi og sinusbradykardi.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med medicinske tilstande som kardiale ledningsforstyrrelser, eller ved samtidig brug af lægemidler, der normalt forbindes med PR-forlængelse.

Der henvises i øvrigt til de aktuelle lægemidlers produktresumeeer.

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

**Tabel 11. Indberettede mulige bivirkninger i organklassen hjertet, som kan have relation til rytmeforstyrrelser, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

Bivirkning	Lægemidler									Total
	Carboxamid-derivater	Benzodiazepiner	Fedtsyre-derivater	Gabapentin	Hydantoinderivater	Lamotrigin	Levetiracetam	Topiramet	Pregabalin	
Arytmi, (ikke specificeret)	1			1		1			1	4
Atrieflimmer				1		1				2
Atrioventrikulært blok	1					1				2
Venstresidig grenblok									1	1
Bradykardi					1					1
Takykardi	1								3	4
Ventrikelflimmer							1			1
Ekstrasystoler						1			1	2
Palpitationer	2	2	1	2		2	1	1	4	15
QT- forlængelse						1				1
Uspecifikke hjerteproblemer			1							1
Hjertestop					2		3			3
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>37</b>

### 5.5.7 Symptomer fra luftveje

#### Dosisrelaterede akutte bivirkninger

Sundhedsstyrelsen har modtaget én indberetning om respirationsstop i forbindelse med behandling med benzodiazepiner.

### 5.5.8 Symptomer fra mavetarmkanal

#### Dosisrelaterede akutte bivirkninger

Af bilag II ses, at akutte dosisrelaterede bivirkninger fra mavetarmkanalen, fx kvalme og mavesmerter, hyppigt er indberettet som mulig bivirkning på mange af de lægemidler, der indgår i analysen (absolutte tal ikke vist).

#### Gingival hyperplasi

Gingival hyperplasi starter typisk 2 - 3 måneder efter behandlingsstart med lægemidler med phenytoin og topser i 9. - 12. behandlingsmåned.

Lidelsen er ofte alvorlig hos yngre børn. Graden af den phenytoininducerede gingivale hyperplasi har vist sig at korrelere til forøgede doser og forhøjet serumkoncentration, lav alder, lav vægt og dårlig mundhygiejne.

Sundhedsstyrelsen har modtaget én indberetning om udvikling af gingival hyperplasi i forbindelse med behandling med phenytoin.

Der er også modtaget én indberetning om gingival hyperplasi i forbindelse med behandling med gabapentin. Det er ikke en kendt bivirkning ved behandling med gabapentin.

### 5.5.9 Symptomer fra lever – galdeveje

Som beskrevet i afsnit 3 er specielt små børn med visse andre lidelser i risikogrupper for en levertoksisk reaktion ved behandling med valproat. Når børn er over 3 år, nedsættes risikoen i takt med, at børnene bliver ældre.

Lægemidler med valproat bør normalt ikke anvendes til små børn som førstevalgsbehandling.

Leverfunktionen skal monitoreres før behandlingsstart og derefter med jævne mellemrum i det første halve år.

Sundhedsstyrelsen har modtaget 3 indberetninger om mulig påvirkning af leveren i forbindelse med behandling med valproat hos børn. Der er bl.a. indberettet toksisk hepatitis som mulig bivirkning.

### 5.5.10 Symptomer fra hud

Udslæt er en kendt bivirkning til de aktuelle lægemidler.

I afsnit 3 er skrevet om immunmedierede kutane hypersensivitets-reaktioner som mulige bivirkninger til de lægemidler, der indgår i analysen.

Der er ikke muligt at inddele de modtagne bivirkningsindberetninger om udslæt i immunmedierede hypersensivitets-reaktioner og ikke-immunmedierede hypersensivitets-reaktioner, og i tabel 12 vises alle modtagne indberetninger om udslæt fordelt på mistænkte lægemidler og alvorlighed.

Det drejer sig om i alt 146 indberetninger, af hvilke 60 er indberettet som alvorlige.

**Tabel 12. Indberettede mulige bivirkninger om udslæt, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper og på alvorlighed.**

Lægemiddel	Antal	Alvorlig
Lamotrigin	72	35
Carboxamidderivater	22	7
Pregabalin	20	6
Gabapentin	10	1
Fedtsyrederivater	9	6
Benzodiazepiner	7	4
Topiramet	6	3
Hydantoinderivater	4	4
Barbitursyrederivater	3	1
Levetiracetam	2	1
Lacosamid	2	0
Stiripentol	1	1
<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>68</b>

Fjorten af de 60 alvorlige indberetninger vedrørte medicinbrugere, som udviklede Stevens Johnson syndrom, og en enkelt anden vedrørte en patient, som udviklede toksisk epidermal nekrolyse (det mistænkte lægemiddel er valproat).

I tabel 13 vises de mulige indberettede bivirkninger om Steven Johnsons syndrom fordelt på mistænkte lægemidler.



**Tabel 13: Indberettede mulige bivirkninger om Steven Johnsons syndrom, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

	Lægemidler							Total
	Benzo-diazepi-ner	Fedtsy-rederi-vater	Hydantoin-derivater	Lamotrigin	Pregabalin	Stiripetol	Topiramet	
<b>Antal</b>	1	3	2	9	1	1	1	18

Det ses, at der oftest er modtaget indberetninger om udslæt på lægemidler med lamotrigin, og det er også disse lægemidler, hvor der oftest er indberettet Steven Johnsons syndrom. Lægemidler med lamotrigin er dem, hvor der i denne analyse oftest er indberettet bivirkninger (tabel 5).

### 5.5.11 Symptomer fra knogler og bindvæv

Som beskrevet i afsnit 3 er det kendt, at medicinbrugere, der er i langtidsbehandling med mange af de aktuelle lægemidler, kan opleve osteopeni og osteoporose som mulige bivirkninger.

Der henvises til produktresuméerne.

Sundhedsstyrelsen har modtaget 6 indberetninger om osteopeni eller osteoporose i forbindelse med behandling med et af de aktuelle lægemidler.

I tabel 14 vises de indberettede mulige bivirkninger om osteopeni og osteoporose fordelt på mistænkte lægemidler.

**Tabel 14. Indberettede mulige bivirkninger om osteopeni og eller osteoporose, fordelt på mistænkte lægemidler.**

Bivirkning	Lægemidler				Total
	Topiramet	Lamotrigin	Diazepam <sup>22</sup>	Valproat	
Osteopeni	1	1		1	3
Osteoporose	1	2	1		4
Total	2	3	1	1	7

<sup>22</sup> Det er ikke en kendt bivirkning til diazepam. I indberetningen er der flere lægemidler, der er mistænkt som årsag til bivirkningen.

### 5.5.12 Spontane aborter og misdannelser

Risikoen for medfødte misdannelser er øget med en faktor 2-3 hos børn af mødre behandlet med antiepileptika sammenlignet med den forventede incidens på 3 % hos den almene befolkning.

Som beskrevet i afsnit 3 er de hyppigst rapporterede misdannelser læbe-ganespalte, kardiovaskulære og urinvejsmisdannelser, og neuralrørsdefekter. I Danmark er disse også rapporteret, jf. tabel 16.

Kvinder med sandsynlighed for at blive gravide bør konsultere en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika bør revurderes, hvis en kvinde planlægger at blive gravid.

Brat seponering af antiepileptika må ikke finde sted, da det kan føre til anfaldsrecidiv, hvilket kan have alvorlige konsekvenser for både mor og barn.

Som beskrevet i afsnit 3 kan behandling med flere antiepileptika være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, og derfor skal der vælges monoterapi, når det er muligt.

Nogle antiepileptika kan muligvis forårsage folatmangel. Det anbefales at give folattilskud i de doser, der er normale (5 mg folinsyre per dag) for enhver gravid kvinde. Der bør gennemføres undersøgelser for tidligt at diagnosticere skader (ultralyd og alfa-fetoproteinmålinger).

Nogle af lægemidlerne udskilles lidt eller i nogen grad i modermælken. Fordelene ved amning skal derfor afvejes mod den mulighed for, at der kan opstå bivirkninger hos barnet. For nogle af lægemidlerne er det beskrevet, at amningen bør afbrydes.

Der henvises til de aktuelle produktresumeeer.

Sundhedsstyrelsen har modtaget i alt 61 indberetninger, hvor et lægemiddel, der er indtaget af moderen, har påvirket et foster. I 14 af disse er spontane aborter indberettet som mulige bivirkninger.

#### Spontane aborter

Tabel 15 viser de indberettede spontane aborter som mulige bivirkninger fordelt på mistænkte lægemidler.

**Tabel 15: Indberettede spontane aborter som mulige bivirkninger, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper.**

Lægemiddel	Antal
Benzodiazepiner	1
Carboxamidderivater	9
Fedtsyrederivater	2
Gabapentin	1
Lamotrigin	2
Levetiracetam	1
Topiramet	4
<b>Total</b>	20

Det ses, at lægemidler med carboxamidderivater oftest er mistænkt i forbindelse med de indberettede spontane aborter.

#### Misdannelser

Der er modtaget 47 indberetninger om misdannelser som mulige bivirkninger til lægemidlerne. I 4 af indberetningerne er omtalt, at medicinbrugeren fik en provokeret abort efter påvisning af misdannelser hos fosteret (hydrocefalus, myelomeningocele, valproat syndrom og hypoplasi af lungerne).

Nedenfor i tabel 16 vises de mulige bivirkninger fra ovennævnte 47 indberetninger, fordelt på mistænkte lægemidler.

**Tabel 16. Indberettede provokerede aborter og misdannelser hos levendefødte børn som mulige bivirkninger, fordelt på mistænkte lægemidler eller lægemiddelgrupper. Misdannelserne hos de levendefødte børn er fordelt på 6 grupper.**

<b>Misdannelser hos levendefødte børn</b>								
<b>Lægemiddel</b>	<b>Provokeret abort<sup>23</sup></b>	<b>Kardiovaskulære misdannelser</b>	<b>Kraniofaciale misdannelser</b>	<b>Neuralrørs misdannelser</b>	<b>Urinrørs misdannelser</b>	<b>Valproat syndrom<sup>24</sup></b>	<b>Andre misdannelser</b>	<b>Total</b>
Barbitursyrederivater					0		1	1
Benzodiazepiner	1				0		1	2
Carboxamidderivater	0	6	2		1		7	16
Fedtsyrederivater	3	1	2	2		7	3	18
Gabapentin	0						1	1
Lamotrigin	1	4	4	3	2		6	20
Levetiracetam		0	1	1	1		3	6
Topiramid		1	2	1	1		0	5
Zonisamid							1	1
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>23</b>	<b>70</b>

I gruppen kardiovaskulære misdannelser indgår fx ventrikel- og atriumseptumdefekter og persisterende duktus arteriosus, i kraniofaciale misdannelser fx dysmorfisme og læbe-gane spalte, i neuralrørmisdannelser fx spina bifida og i gruppen urinrørmisdannelser fx hypospadi.

Andre misdannelser er en heterogen gruppe som bl.a. omfatter misdannelser som diafragma hernie og syndaktali.

Det ses, at lægemidler med lamotrigin samt carboxamid- og fedtsyrederivater er dem, hvor der hyppigst er indberettet medfødte misdannelser.

<sup>23</sup> De fire indberetninger om provokeret abort indgår i denne tabel kun under provokeret abort.

<sup>24</sup> Der er i 7 indberetninger beskrevet, at levendefødte børn havde valproat syndrom. Der er ikke tolket på, om andre indberetninger kan omhandle valproatsyndrom

## 6. Medicintilskud til antiepileptika

I 2013 er tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi (ATC gruppen N03, samt visse lægemidler i grupperne N05BA og N05CD (benzodiazepinerne)) blevet revurderet.

Fra 12. maj 2014 fik nogle af lægemidlerne ændret tilskud.

Formålet med revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi har bl.a. været at understøtte en rationel anvendelse af disse lægemidler.

Der er store prisforskelle mellem de forskellige antiepileptika. De lægemidler, der anbefales som mulige førstevalg, har stort set alle en forholdsvis lav behandlingspris. Disse lægemidler anbefales også som tillægsbehandling.

Flere af de lægemidler, der stort set udelukkende anbefales som supplerende behandling, har derimod en relativt høj behandlingspris. Disse er lægemidler med indhold af eslicarbazepin, lacosamid, perampanel, pregabalin, retigabin, rufinamid, stiripentol og zonisamid. For at understøtte en fortsat rationel anvendelse af disse lægemidler klausuleres tilskuddet til hovedparten af dem til supplerende behandling af de patienter, der ikke opnår anfaldskontrol eller får bivirkninger ved anden billigere supplerende behandling.

Ikke alle oxcarbazepin tabletter henholdsvis valproat depottabletter er indbyrdes substituerbare. På grund af prisforskelle klausuleres tilskuddet til Apydan® tabletter (oxcarbazepin) og Orfiril Retard® depottabletter (valproinsyre) til velbehandlede patienter med epilepsi, hvor det efter lægens samlede kliniske vurdering af patienten vil være u hensigtsmæssigt med et præparatskifte. Øvrige tabletter/depottabletter med indhold af oxcarbazepin eller valproinsyre vil fortsat have generelt tilskud.

Derudover klausuleres tilskuddet til lægemidler med vigabatrin og diazepam rektalvæske, tilskuddet til lægemidler med primidon bortfalder, og tilskudsklausulen for lægemidler med clonazepam og fenobarbital ændres. Endelig har lægemidler med clobazam fået klausuleret tilskud i december 2013.

For yderlig uddybning og information henvises til [www.sst.dk](http://www.sst.dk)

## 7. Konklusion

I analyseperioden 2003-2012 er antallet af voksne brugere størst for benzodiazepiner (clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam), dernæst for lægemidler med gabapentin, pregabalin og lamotrigin.

Antallet af brugere per år er især øget for lægemidler med gabapentin, lamotrigin og pregabalin. For lægemidler med gabapentin og pregabalin skyldes stigningen især patienter, der har fået lægemidlerne udskrevet på andre indikationer end epilepsi, og for lægemidler med lamotrigin er der ikke noget klart billede af hvilke type patienter, hvor antallet er øget.

Der er også set på hvilke indikationer, de mistænkte lægemidler i bivirkningsindberetningerne er givet på sammenlignet med indikationerne på recepterne. Der er god overensstemmelse:

For de lægemidler, der hovedsagelig er vurderet udskrevet på indikationen epilepsi, er der modtaget flest bivirkningsindberetninger, hvor det mistænkte lægemiddel er givet på denne indikation.

For de lægemidler, der overvejende er vurderet udskrevet på andre indikationer end epilepsi, er der modtaget flest bivirkningsindberetninger, hvor det mistænkte lægemiddel er givet på en anden indikation end epilepsi.

Der er i perioden modtaget 1012 bivirkningsindberetninger på de aktuelle lægemidler. Fordelingen af indberetningerne på mistænkte lægemidler følger i store træk antallet af brugere, så antallet er størst på de lægemidler, der har haft det højeste antal brugere. Der er dog enkelte udtagelser, fx for benzodiazepinerne, hvor antallet af brugere i perioden har været højt, men der er modtaget relativt få indberetninger. Dette kan skyldes, at det er ældre lægemidler, hvor bivirkningsprofilerne er velkendte.

De oftest indberettede bivirkninger er velkendte symptomer, der er beskrevet i de aktuelle lægemidlers produktresuméer. Eksempler på hyppigt indberettede bivirkninger er svimmelhed, udslæt, kvalme og opkastning.

De enkelte lægemidlers bivirkningsprofiler er af helt afgørende betydning for hvilke lægemidler, der vælges til den enkelte patient

For nogle af lægemidlerne kan nøje udvælgelse af patienter, før iværksættelse af behandling og monitorering af visse parametre under behandlingen, reducere risikoen for bivirkninger.

.

## 8 Bilagsfortegnelse

Bilag I: Godkendte indikationer og virkningsmekanismer.

Bilag II: Indberettede mulige bivirkninger fordelt på lægemidler eller lægemiddelgrupper og organklasser.

Bilag III: Inddeling af epileptiske anfald.

## Bilag I: Godkendte indikationer og virkningsmekanismer

**Tabel a: Antiepileptika fordelt på lægemiddelgruppe eller lægemiddel, godkendte indikationer og virkningsmekanisme.**

Lægemiddelgruppe/ lægemiddel stof	Godkendte indikationer <sup>25</sup>	Virkningsmekanisme
<b>Barbitursyrederivater</b>		
Primidon	Epileptiske anfald (især generaliserede tonisk-kloniske og fokale anfald).	Phenobarbitals antikonvulsive effekter er endnu ikke fuldt klarlagt. Forebyggelse af hyperexcitabilitet via stabilisering af krampe tærsklen er muligvis medvirkende, ligesom phenobarbital reducerer den maksimale aktivitet i de centre i hjernestammen, som udløser den toniske fase af tonisk-kloniske krampeanfald.  Phenobarbital har derfor en antiepileptisk effekt overfor generaliserede tonisk-kloniske anfald. Phenobarbital er også effektiv overfor fokale anfald.
Phenobarbital	Epileptiske anfald (især generaliserede tonisk-kloniske og fokale anfald).  Abstinensstilstande.  Præeklampi.	
<b>Benzodiazepiner</b>		Effekten af benzodiazepiner regner man med hovedsageligt medieres ved postsynaptisk hæmning af GABA.
Clobazam	Kombinationsbehandling af epilepsi, især generaliseret epilepsi, fokal epilepsi samt katamenial epilepsi.	
Clonazepam	Første valg ved myoklone anfald og Lennox-Gastaut syndrom.	
Diazepam	Angst og urotilstande.  Alkoholabstinenser.  Spasticitet.  Feberkramper.	
Midazolam	Langvarig akutte konvulsive anfald hos spædbørn, børn og unge (3 mdr – 18 år).  Anæstesi	
<b>Carboxamidderivater</b>		Virkningsmekanismerne er kun delvis klarlagt.  Lægemidlerne modulerer natriumkanalernes aktivitet, idet deres inaktive tilstand forlæn-

<sup>25</sup> Ikke alle godkendte indikationer er medtaget her - se komplet liste i de aktuelle produktresumeer



Carbamazepin	Epilepsi, især fokale anfald og generaliserede krampeanfald.	ges.
	Trigeminus neuralgier. Alkoholabstinenssymptomer. Diabetes insipidus.	
Eslicarbazepin	Supplerende antiepileptisk behandling til voksne med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering.	
Oxcarbazepin	Epilepsi. Fokale anfald med eller uden sekundær generalisering (mono eller polyterapi).	
Rufinamid	Supplerende antiepileptisk behandling af anfald, som er associeret med Lennox-Gastaut-syndrom hos patienter på 4 år og ældre.	
<b>Fedtsyrederivater</b>		Behandling fører til en stigning i koncentrationen af GABA (gamma aminobutyric acid), den vigtigste hæmmende neurotransmitter i hjernen.
Valproat	Epilepsi, generaliseret og fokal epilepsi. Behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres.	
Vigabatrin	Behandling i kombination med andre antiepileptika til patienter med resistent fokal epilepsi med eller uden sekundært generaliserede kramper, hvor alle andre hensigtsmæssige lægemiddelkombinationer har vist sig at have utilstrækkelig effekt eller ikke tåles. Monoterapi i behandlingen af infantile spasmer (West's syndrom).	
Tiagabin (afregistreret i 2010)		
<b>Succinidderivater</b>	Epilepsi, men kun absencer (petit mal).	Ethosuximid nedsætter den paroxysmale EEG-aktivitet forenet med korte fraværperioder, som kendetegner absencer (petit mal).  Anfaldsfrekvensen formindskes som følge af, at ethosuximid har en hæmmende virkning på spredningen af aktiviteten i hjernebarken og forhøjer retningstærsklen.
Ethosuximid		

<b>Hydantoinderivater</b>		Fosphenytoin er et prodrug af phenytoin og omdannes hurtigt til phenytoin mol for mol.
Phenytoin	Epilepsi. Især fokale samt generaliserede krampeanfald.  Takyarytmier.	Den cellulære mekanisme, som menes at være ansvarlige for dets antikonvulsive virkninger. Moduleringen af natriumkanalerne kan være en primær antikonvulsiv mekanisme, da denne egenskab deles med flere andre antikonvulsiva udover phenytoin.
Fosphenytoin	Kontrol af status epilepticus af den tonisk-kloniske art.  Forebyggelse og behandling af anfald, som forekommer i forbindelse med neurokirurgisk indgreb og /eller hovedtraume.  Erstatning af oral phenytoin, hvis oral indgift ikke er mulig eller kontraindiceret.	
Gabapentin	Supplerende behandling af fokal epilepsi, med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og børn på 6 år og derover.  Monoterapi til behandling af fokal epilepsi, med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og unge på 12 år og derover.  Perifere neurogene smerter, som f.eks. smertefuld diabetisk neuropati og postherpetisk neuropati hos voksne.	Den præcise virkningsmekanisme er ikke kendt.  Gabapentin ligner strukturmæssigt neurotransmitteren GABA (gamma aminosmørsyre), men dets virkningsmekanisme er forskellig fra den mekanisme, som flere andre aktive stoffer interagerer med GABA-synapser på, herunder valproat, barbiturater, benzodiazepiner.
Lacosamid	Tillægsbehandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering.	Den præcise mekanisme, hvorved lacosamid udøver en antiepileptiske effekt hos mennesker mangler stadig at blive fuldt ud belyst. In vitro elektrofysiologiske studier har vist at lacosamid selektivt øger den langsomme inaktivering af de spændingsstyrende natriumkanaler.
Lamotrigin	Epilepsi  For voksne og unge fra 13 år og opefter:  a) Monoterapi eller tillægsbehandling af epilepsi med fokale og generaliserede anfald, herunder tonisk-kloniske anfald.  b) Anfald associeret med Lennox-Gastaut-syndrom gives som tillægsbehandling, men kan være den første antiepileptika til at starte med ved Lennox-Gastaut syndrom.  For børn og unge i alderen 2-12 år:  a) Tillægsbehandling af epilepsi med	Forlænger refraktærperioden af de spændingsafhængige natriumkanaler og har også en effekt på calciumkanalerne.

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

	<p>fokale og generaliserede anfald, herunder tonisk-kloniske anfald og anfald associeret med Lennox-Gastaut-syndrom.</p> <p>b) Monoterapi ved typiske absencer.</p> <p>Bipolær sygdom: For voksne i alderen 18 år og derover: Forebyggelse af depressive episoder hos patienter med bipolar sygdom af type I, der primært oplever depressive episoder.</p>	
Levetiracetam	<p>Monoterapibehandling af patienter over 16 år, som for nyligt har fået stillet diagnosen fokal epilepsi med eller uden sekundær generalisering.</p> <p>Tillægsbehandling af voksne, børn og spædbørn over 1 måned med fokal epilepsi med eller uden sekundær generalisering af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald samt af voksne og unge over 12 år med Idiopatisk Generaliseret Epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.</p>	<p>Virkningsmekanismen for levetiracetam mangler stadig at blive fuldstændigt belyst, men den ser ud til at være forskellig fra mekanismerne hos andre antiepileptiske lægemidler. <i>In vitro</i> og <i>in vivo</i> forsøg tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normale neurotransmission.</p> <p><i>In vitro</i> forsøg viser, at levetiracetam bl.a. påvirker de intraneuronale <math>Ca^{2+}</math> niveauer ved delvis hæmning af <math>Ca^{2+}</math> strømme af N-type og ved at reducere frigivelsen af <math>Ca^{2+}</math> fra intraneuronale lagre.</p>
Perampanel	Tillægsbehandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos patienter i alderen 12 år og derover med epilepsi.	Den præcise mekanisme, hvorved perampanel udøver sin antiepileptiske virkning hos mennesker, mangler stadig at blive helt belyst, men der sker en hæmning af AMPA-glutamat-receptoren.
Pregabalin	<p>Epilepsi. Supplerende behandling til voksne med refraktære fokale anfald med eller uden sekundær generalisering.</p> <p>Perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne.</p> <p>Behandling af generaliseret angst (GAD) hos voksne.</p>	Bindes til en hjælpe- undergruppe (alfa-delta protein) i de spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet.
Retigabin	Epilepsi. Tillægsbehandling ved lægemiddelresistente fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år og derover, hvor andre passende lægemiddelkombinationer har vist sig utilstrækkelige eller ikke tåles.	Åbner neurale kaliumkanaler, hvorved membranens hvilepotential stabiliseres. Mekanismen for retigabins virkning på kaliumkanaler er veldokumenteret, mens andre af retigabins mekanismer, som eventuelt kan have en antiepileptisk effekt endnu ikke er fuldt belyst.
Stiripentol	Behandling af refraktære, generaliserede tonisk-kloniske anfald sammen med	Øger sandsynligvis niveauerne i hjernen af

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

	clobazam og valproat som adjuverende hos patienter med Dravet syndrom (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy; SMEI), hvis kramperne ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med clobazam og valproat.	gamma amino butyric acid (GABA).  Den anden virkning af stiripentol er hovedsagelig baseret på metabolisk hæmning af adskillige isoenzymer, især CYP450 3A4 og 2C19, der er involveret i levermetabolismen af andre antiepileptiske lægemidler.
Topiramet	Monoterapi hos voksne, unge og børn over 6 år med fokale epileptiske anfald, med eller uden sekundære generaliserede anfald, og primære generaliserede tonisk-kloniske anfald.  Adjuverende behandling af børn (fra 2 år), unge og voksne, med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundære generaliserede anfald eller primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, og til behandling af anfald i forbindelse med Lennox-Gastauts syndrom.  Forebyggelse af migræne hos voksne efter omhyggelig evaluering af alternative behandlingsmuligheder.	Den præcise mekanisme for, hvordan topiramet virker krampestillende og profylaktisk ved migræne, er ukendt, men topiramet kan bl.a. virke ved at aktionspotentialer, som er fremkaldt af vedvarende depolarisering af neuroner, blokeres af topiramet på en tidsafhængig måde, hvilket indikerer en tilstandsfølgende blokade af natriumkanaler.
Zonisamid	Monoterapi til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nydiagnosticeret epilepsi.  Supplerende terapi til behandling af fokale anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne patienter.	Virkningsmekanisme er ikke fuldt ud klarlagt, men det synes at virke på spændingsfølsomme natrium og calciumkanaler, hvorved det afbryder synkroniseret neuronfyring og dermed reducerer spredningen af krampeudladninger og afbryder efterfølgende epileptisk aktivitet.  Zonisamid har også en modulerende virkning på GABA-medieret neuronhæmning.

## Bilag II: Indberettede mulige bivirkninger fordelt på lægemidler eller lægemiddelgrupper og organklasser

### Barbiturater

(Phenobarbital og primidon)

Der er i perioden i alt modtaget 12 indberetninger, hvor lægemidler med barbiturater er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 28 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og hovedpine	5
Symptomer fra hud og underhud, fx udslæt og kløe	5
Generelle symptomer, fx feber og irritabilitet	4
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx overdosering og eksponering af fosteret under graviditeten	3
Symptomer fra respirationsvejene, ødem i svælg og respirationsstop	2
Medfødte misdannelser, defekte tæer og epilepsi	2
Symptomer fra mavearmkanalen, kvalme	1
Neoplasmer, medullablastom	1
Psykiatriske symptomer, depressive symptomer	1
Symptomer fra øjet, svækkelse af synet	1
Symptomer fra øret og ligevægtsorganet, tinnitus	1
Symptomer fra muskel og skelet, smerter i ekstremiteterne	1
Metabolisme og ernæring, hypocalcæmi	1
<b>Total</b>	<b>28</b>

### Benzodiazepiner

(Clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam)

Der er i perioden i alt modtaget 69 indberetninger, hvor benzodiazepinerne clobazam, clonazepam, diazepam og midazolam er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 211 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Psykiatriske symptomer, fx angst og aggression	41
Symptomer fra nervesystemet, fx kramper og koncentrationsbesvær	34

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

Generelle symptomer, fx pludselig død og træthed	28
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx fald	27
Symptomer fra respirationsvejene, fx spasmer i larynx og hoste	15
Symptomer fra mavetarmkanalen, fx kvalme og opkastning	13
Symptomer fra hud og underhud, fx udslæt og svedtendens	11
Laboratorieundersøgelser, fx vægtøgning og hjertefrekvens øget	7
Symptomer fra muskel og bindevæv, fx muskelspasmer og smerter i ryggen	6
Metabolisme og ernæring, fx nedsat appetit og fedme	5
Symptomer i forbindelse med graviditet, fx for tidlig løsning af placenta og spontan abort	4
Medfødte misdannelser, fx abdominal hernie og epilepsi	4
Symptomer fra hjertet, hjertebanken og cyanose	3
Symptomer fra øjet, synssvækkelse	2
Symptomer fra blod og lymfesystemet, trombocytopeni	2
Symptomer fra det reproduktive system, fx seksuel dysfunktion	2
Sociale omstændigheder, medicin anvendt til et andet formål end det var tiltænkt.	2
Infektioner, lungebetændelse og periodontitis	2
Symptomer fra kar, dyb venetrombose	1
Symptomer fra lever og galdeveje, betændelse i triaderne (arterie, vene og galdegang)	1
Symptomer fra nyrer og urinveje, urininkontinens	1
<b>Total</b>	<b>211</b>

## Carboxamidderivater

(Carbamazepin, eslicarbazepin acetat, oxcarbazepin, rufinamid)

Der er i perioden i alt modtaget 131 indberetninger, hvor lægemidler med carboxamidderivater er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 342 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og kramper	59
Forgiftninger, skader og komplikationer, især eksponering under graviditet	51

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

Symptomer fra hud og underhud, fx udslæt og kløe	40
Generelle symptomer, fx træthed og feber	28
Laboratorieundersøgelser, fx vægttab og forhøjelse af leverenzymmerne	24
Symptomer fra mavetarmkanalen, fx kvalme og opkast	23
Medfødte misdannelser, fx hjertemisdannelser og anal atresi	21
Psykiatriske symptomer, fx depression og selvmordstanker	15
Metabolisme og ernæring, fx hyponatriæmi og væskeretention	12
Symptomer i forbindelse med graviditet, fx spontan abort og præmatur fødsel	11
Symptomer fra øjet, fx dobbeltsyn og sløret syn	10
Symptomer fra muskel og bindevæv, fx muskelspasmer og smerter	8
Symptomer fra blod og lymfesystemet, fx leukopeni og eosinofili	8
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken og AV blok	5
Symptomer fra øret, fx døvhed og hyperacusis	4
Symptomer fra lever og galdeveje, fx toksisk og alkoholisk leverskade	4
Infektioner, fx bronkopneumoni og paradentose	3
Symptomer fra kar, fx blødning og blodtryksøgning	3
Sociale omstændigheder, fx sengeliggende og funktionsnedsættelse	3
Symptomer fra det reproduktive system, fx erektil dysfunktion og manglende menstruation	3
Symptomer fra respirationsvejene, fx asfyksi og hikke	3
Kirurgiske komplikationer, sektio	2
Neoplasmer, kræft i testiklerne	1
Symptomer fra immunsystemet, hypersensitivitet	1
<b>Total</b>	<b>342</b>

## Fedtsyrederivater

(Valproat, vigabatrin og tiagabin)

Der er i perioden i alt modtaget 123 indberetninger, hvor lægemidler med fedtsyrederivater er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 328 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx synsfeilsdefekt og kramper	94
Medfødte misdannelser, fx føtalt antiepileptika-syndrom og myelocele	36
Generelle symptomer, fx interaktion og træthed	31
Forgiftninger, skader og komplikationer især eksponering af mater og foster under graviditet	26
Psykiatriske symptomer, fx vrede og aggression	24
Laboratorieundersøgelser, fx vægtøgning og nedsat mængde blodplader	20
Symptomer fra hud og underhud, fx Stevens – Johnsons syndrom og plets kaldet	18
Symptomer fra mavearmkanalen, fx fæces inkontinens og øvre mavesmerter	18
Symptomer fra nyrer og urinveje, fx nefritis og nyreinsufficiens	12
Symptomer fra muskel og bindevæv, fx muskelsvaghed og spasmer i musklerne	12
Symptomer fra øjet, fx nedsat syn og udtørring i øjet	9
Symptomer fra lever og galdevej, fx hepatitis og leversvigt	5
Symptomer fra blod og lymfesystemet, fx thrombo- og leukopeni	4
Kirurgiske og medicinske procedurer, fx nyretransplantation og induceret abort	4
Symptomer fra det reproduktive system, fx erektil dysfunktion og ovarie cyster	3
Symptomer i forbindelse med graviditet, fx spontan abort	3
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken	2
Symptomer fra øret, nedsat hørelse	2
Metabolisme og ernæring, hyponatriæmi og nedsat appetit	2
Symptomer fra respirationsvejene, dyspnø	1
Infektioner, neonatal sepsis	1
Sociale omstændigheder, dagligdags aktiviteter vanskeliggjort	1
<b>Total</b>	<b>328</b>



## Succinidderivater

(Ethosuximid)

Der er i perioden i alt modtaget 1 indberetning, hvor lægemidler med et succinidderivat er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningen indeholder i alt 2 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, svimmelhed	1
Symptomer fra mavetarmkanalen, løs tand	1
<b>Total</b>	<b>2</b>

## Hydantionderivater

(Phenytoin, fosphenytoin)

Der er i perioden i alt modtaget 12 indberetninger, hvor lægemidler med hydantionderivater er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 23 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra huden, udslæt og Steven Johnson syndrom	5
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx overdosering og forkert administrations- hastighed	5
Symptomer fra nervesystemet, fx dystoni og encefalitis	4
Symptomer fra hjertet, hjertestop og bradykardi	3
Laboratorieundersøgelser, hypotension	2
Almene symptomer, fx interaktioner	2
Symptomer fra respirationsvejene, respirationsstop	1
Symptomer fra mavetarmkanalen, gingival hyperplasi	1
<b>Total</b>	<b>23</b>

## Gabapentin

Der er i perioden i alt modtaget 94 indberetninger, hvor lægemidler med gabapentin er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 262 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og hovedpine	58
Generelle symptomer, fx perifert ødem og utilpashed	38
Symptomer fra mavetarmkanalen, fx kvalme og diaré	31
Psykiatriske symptomer, fx hallucinationer og depression	20
Symptomer fra hud og underhud, fx skaldethed og kløe	20
Symptomer fra øjet, fx synssvækkelse og ødem af øjelåg	17
Symptomer fra muskel og skelet, fx ledsmerter og spasmer i musklerne	15
Symptomer fra respirationsvejene, fx ødem i svælget og kortåndethed	12
Laboratorieundersøgelser, fx vægtøgning og pH i mavesækkens indhold nedsat	9
Symptomer fra det reproduktive system, fx erektil dysfunktion og forstørrelse af brystet	8
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx overdosering og fald	6
Infektioner, fx urinvejsinfektion og lungebetændelse	5
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken og angina pectoris	5
Symptomer fra lever og galdeveje, fx fedtlever og gulsot	3
Symptomer fra nyrer og urinveje, fx urininkontinens og nyreinsufficiens	3
Symptomer fra kar, fx dyb venetrombose og hypotension	3
Metabolisme og ernæring, nedsat mængde føde- og væskeindtagelse	2
Symptomer fra immunsystemet, hypersensitivitet	2
Symptomer fra øret, vertigo og hyperacusis	2
Symptomer fra blodet, trombocytopeni	1
Medfødte misdannelser, misdannelser i øjet	1
Symptomer i forbindelse med graviditet, spontan abort	1
<b>Total</b>	<b>262</b>

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

## Lacosamid

Der er i perioden i alt modtaget 6 indberetninger, hvor lægemidler med lacosamid er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 11 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra hud og underhud, fx udslæt og kløe	3
Generelle symptomer, træthed	2
Symptomer fra respirationsvejene, lungeemboli og iltmangel	2
Symptomer fra nervesystemet, epilepsi og nedsat koncentrationsevne	2
Psykiatriske symptomer, ændret humør	1
Forgiftninger, skader og komplikationer, overdosering	1
<b>Total</b>	<b>11</b>

## Lamotrigin

Der er i perioden i alt modtaget 284 indberetninger, hvor lægemidler med lamotrigin er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 781 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og epilepsi	151
Symptomer fra hud og underhud, fx udslæt og kløe	127
Generelle symptomer, fx terapeutisk respons uventet ved substitution og træthed	124
Psykiatriske symptomer, fx konfusion og angst	80
Symptomer fra mavearmkanalen, fx kvalme og opkast	70
Symptomer fra muskel og skelet, fx ledsmerter og muskelspasmer	37
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx exponering af mater og barn under graviditeten	34
Medfødte misdannelser, fx persisterende duktus arteriosus og hydrocefalus	27
Laboratorieværdier, fx leverenzym øget og niveauet af lægemidlet i blodet øget	21
Symptomer fra øjet, fx dobbeltsyn og svækket	15

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

syn	
Symptomer fra respirationsvejene, fx ødem i svælget og kortåndethed	15
Symptomer fra det reproduktive system, fx menstruationsforstyrrelser og blødning efter menopause	13
Symptomer fra blod og lymfesystemet fx lymfadenopati og leukopeni,	14
Symptomer i forbindelse med graviditet, fx spontan abort og HELLP syndrom	11
Infektioner, fx akne med pustler og mononukleose	8
Symptomer fra nyrer og urinveje, fx kromaturi og urininkontinens	7
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken og AV blok	6
Metabolisme og ernæring, fx nedsat og øget appetit	6
Symptomer fra øret og labyrinten, fx tinnitus og hypoacusis	5
Symptomer fra immunsystemet, fx hypersensitivitet	3
Symptomer fra kar, rødmæn	3
Symptomer fra lever og galdeveje, fx medicininduceret leverskade	3
Neoplasmer, benign neoplasme	1
<b>Total</b>	<b>781</b>

### Levetiracetam

Der er i perioden i alt modtaget 53 indberetninger, hvor lægemidler med levetiracetam er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 143 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Psykiatriske lidelser, fx depression og aggression	39
Almene symptomer, fx træthed og irritabilitet	27
Symptomer fra nervesystemet, fx tremor og hovedpine	13
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx exponering af mor og barn under graviditeten	11
Medfødte misdannelser, fx renal aplasi og medfødt epilepsi	8
Symptomer fra mavearmkanalen, fx kvalme og mavesmerter	6
Symptomer fra hud og underhud, fx udslæt og urticaria	6
Symptomer i forbindelse med graviditet, fx	5

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

spontan abort og dødfødsel	
Symptomer fra muskel og led, fx ledsmerter og muskelspasmer	5
Metabolisme og ernæring, fx nedsat appetit og alkoholintolerens	5
Symptomer fra hjertet, fx ventrikelflimren og hjertestop	4
Symptomer fra blod og lymfe, fx leuko- og trombocytopeni	3
Laboratoriesvar, fx hjertefrekvens nedsat og vægtøgning	3
Symptomer fra respirationsvejene, kortåndethed og hoste	2
Symptomer fra reproduktionsvejene, genital kløe og erektil dysfunktion	2
Symptomer fra lever og galdeveje, levertoksisk	1
Symptomer fra nyrer og urinveje, nyretoksisk	1
Infektioner, stafylokokinfektion	1
Symptomer fra øjet, diploopia	1
<b>Total</b>	<b>143</b>

## Perampanel

Lægemidlet blev markedsført 17. september 2012. Sundhedsstyrelsen har i 2012 ikke modtaget nogen bivirkningsindberetninger for dette lægemiddel.

## Pregabalin

Der er i perioden i alt modtaget 206 indberetninger, hvor lægemidler med pregabalin er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 699 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og hovedpine	174
Almene symptomer, fx træthed og perifert ødem	99
Psykiatriske symptomer, fx konfusion og insomni	83
Symptomer fra mavearmkanalen, fx kvalme og opkastning	69
Symptomer fra hud og underhud, fx udslæt og kløe	53
Symptomer fra øjet, fx synssvækkelse og diploopia	39
Laboratorieværdier, fx vægtøgning og stigning i leverenzymet i blodet	28
Symptomer fra muskler og led, fx muskelsvaghed og muskelspasmer	28

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

Symptomer fra det reproduktive system, fx ubehag i brystet og erektil dysfunktion	19
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx fald og overdoseringer	18
Symptomer fra respirationsvejene, fx dyspnø og hoste	17
Symptomer fra nyrer og urinveje, fx urinretention og urininkontinens	17
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken og hjertesvigt	14
Symptomer fra kar, fx hyper- og hypotension	9
Metabolisme og ernæring, fx nedsat appetit og trang til mad	7
Symptomer fra øret, fx tinnitus og nedsat hørelse	6
Kirurgiske og medicinske procedurer, fx off-label brug og knæoperation	4
Infektion, fx urinvejsinfektion og bronkitis	4
Symptomer fra blodet, fx lymfadenopati eller trombocytopeni	4
Sociale omstændigheder, nedsatte aktiviteter	3
Symptomer fra leveren, gulsot og akut leversvigt	2
Neoplasmer, abdominal neoplasme og kræft i vulva	2
<b>Total</b>	<b>699</b>

### Retigabin

Der er i perioden i alt modtaget 2 indberetninger, hvor lægemidler med retigabin er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 6 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og paræstesier	3
Symptomer fra muskel og led, muskelspasmer	2
Symptomer fra kar, cirkulatorisk kollaps	1
<b>Total</b>	<b>6</b>

### Stiripentol

Der er i perioden i alt modtaget 2 indberetninger, hvor lægemidler med stiripentol er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 2 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, grand mal anfald	1
Symptomer fra huden, Steven Johnson syndrom	1
<b>Total</b>	<b>2</b>

Brugere og bivirkninger af antiepileptika i Danmark

## Topiramate

Der er i perioden i alt modtaget 82 indberetninger, hvor lægemidler med topiramate er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 197 bivirkninger.

Organklasser	Antal bivirkninger
Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine og kramper	42
Almene symptomer, fx træthed og gråd	24
Psykiatriske symptomer, fx depression og insomni	22
Symptomer fra hud og underhud, fx skaldethed og hudafskalning	20
Symptomer fra muskler og led, fx spasmer i muskler og smerter i ekstremiteterne	16
Symptomer fra mavetarmkanalen, fx kvalme og opkastning	15
Forgiftninger, skader og komplikationer, fx exponering af moder og barn under graviditeten	11
Laboratorieværdier, fx vægtøgning og vægttab	8
Symptomer fra øjet, fx kløe og blefaritis	6
Symptomer fra nyrer og urinveje, fx nyresten og dysuri	5
Medfødte misdannelser, fx hypospadi og læbe/ganespalte	5
Symptomer i forbindelse med graviditet, spontan abort	4
Symptomer fra respirationsvejene, fx kortåndethed og lungeemboli	4
Symptomer fra det reproduktive system, fx erektil dysfunktion og uregelmæssig menstruation	4
Metabolisme og ernæring, nedsat appetit og alkoholintolerance	3
Infektioner, blisterinfektion	2
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken og angina pectoris	2
Symptomer fra immunforsvaret, fx hypersensitivitet	2
Symptomer fra øret, tinnitus	1
Sociale omstændigheder, menopause	1
<b>Total</b>	<b>197</b>

## Zonisamid

Der er i perioden i alt modtaget 8 indberetninger, hvor lægemidler med zonisamid er beskrevet som mulig årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 15 bivirkninger.

<b>Organklasser</b>	<b>Antal bivirkninger</b>
Symptomer fra mavetarmkanalen, fx forstoppelse og diaré	3
Symptomer fra nervesystemet, svimmelhed og grand mal anfald	2
Medfødte misdannelser, epilepsi	2
Almene symptomer, feber og interaktioner	2
Forgiftninger, skader og komplikationer, eksponering af mater og barn under graviditeten	2
Metabolisme og ernæring, nedsat appetit	1
Symptomer fra det reproduktive system, uregelmæssig menstruation	1
Symptomer fra muskler og skelet, muskelspasmer	1
Laboratorieundersøgelser, hjertefrekvens nedsat	1
<b>Total</b>	<b>15</b>



## Bilag III: Inddeling af epileptiske anfald

I	Fokale (partielle) anfald
	A. Simple fokale anfald (uden bevidsthedspåvirkning)
	B. Komplekse fokale anfald (med bevidsthedspåvirkning)
	C. Fokale anfald som sekundært generaliseres (det generaliserede anfald kan være tonisk-klonisk, tonisk eller klonisk)
	Simpelt fokalt anfald (A) som generaliseres
	Komplekst fokalt anfald (B) som generaliseres
	Simple fokale anfald (A) som udvikles til komplekse fokale anfald (B) som generaliseres
II	Generaliserede anfald
	A; Absencer, typiske
	B: Atypiske absencer
	C: Myoklone anfald
	D: Toniske anfald
	E: Kloniske anfald
	F: Tonisk / kloniske anfald
	G: Atonisk / astatiske anfald
III	Uklassificerbare anfald
	Epilepsier og epilepsisyndromer, hvor det er usikkert, om de er fokale eller generaliserede

## 9 Referencer

- (1) Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007 Jul;48:1223-1244.
- (2) Huges J.R., DeTolve-Dooghus M. Chronic leucopenia associated with carbamazepine and other antiepileptic drugs. *Journal Of Epilepsy* 1995;8:282-288.
- (3) Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 Jan;22:62-65.
- (4) Leppik IE. Felbamate. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 2:S66-72.:S66-S72.
- (5) Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001 Jan 23;56:172-177.
- (6) Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004 Jan;45:20-27.
- (7) Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994 Jan;35:181-188.
- (8) Lin CH, Lu CH, Wang FJ, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2010 Nov;33:293-296.
- (9) D.Schmidt SAMBMDODMLFRKGKJvPBPRS. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001;104:167-170.
- (10) Johannessen AC, Nielsen OA. Hyponatremia induced by oxcarbazepine. *Epilepsy Res* 1987 Mar;1:155-156.
- (11) Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30:555-567.
- (12) Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord* 2013 Aug;15:622-627.
- (13) Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, Jr., Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007 Feb;10:105-110.
- (14) Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010 Jul 27;75:335-340.
- (15) Kang BS, Moon HJ, Kim YS, et al. The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. *Epileptic Disord* 2013 Sep;15:302-310.

- (16) Weber P, Dill P, Datta AN. Vigabatrin-induced forced normalization and psychosis--prolongated termination of behavioral symptoms but persistent antiepileptic effect after withdrawal. *Epilepsy Behav* 2012 May;24:138-140.
- (17) Noguchi T, Fukatsu N, Kato H, Oshima T, Kanemoto K. Impact of antiepileptic drugs on genesis of psychosis. *Epilepsy Behav* 2012 Apr;23:462-465.
- (18) Khan A, Faught E, Gilliam F, Kuzniecky R. Acute psychotic symptoms induced by topiramate. *Seizure* 1999 Jun;8:235-237.
- (19) Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008 Sep;4:99-106.
- (20) Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998 Jan;39:5-17.
- (21) Schmidt D, Gram L, Brodie M, et al. Tiagabine in the treatment of epilepsy--a clinical review with a guide for the prescribing physician. *Epilepsy Res* 2000 Oct;41:245-251.
- (22) Nakken KO, Eriksson AS, Lossius R, Johannessen SI. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003 Jan;12:42-46.
- (23) Liu L, Zheng T, Morris MJ, et al. The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Nov;319:790-798.
- (24) Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998 May;39:508-512.
- (25) Lortie A, Chiron C, Mumford J, Dulac O. The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993 Nov;43:S24-S27.
- (26) Koepp MJ, Edwards M, Collins J, Farrel F, Smith S. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. *Epilepsia* 2005 Oct;46:1625-1632.
- (27) Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs* 2009;23:121-137.
- (28) Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008 Sep;4:99-106.
- (29) Wallace SJ. A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy. *Drug Saf* 1996 Dec;15:378-393.
- (30) Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro J, Resor SR, Jr., Hirsch LJ. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2009 Jan;14:202-209.
- (31) Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JW. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 Nov;69:636-641.

- (32) Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003 Apr 8;60:1104-1107.
- (33) Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, Hulihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology* 2011 Jan 11;76:131-137.
- (34) Szaflarski JP, Allendorfer JB. Topiramate and its effect on fMRI of language in patients with right or left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012 May;24:74-80.
- (35) Stores G. Behavioural effects of anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 1975 Oct;17:647-658.
- (36) Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr (Phila)* 1999 Jul;38:387-394.
- (37) Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996 Jan;37:81-86.
- (38) Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001 Sep;42:1134-1140.
- (39) Rocamora R, Sanchez-Alvarez JC, Salas-Puig J. The relationship between sleep and epilepsy. *Neurologist* 2008 Nov;14:S35-S43.
- (40) Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med* 2003 Jan;4:51-55.
- (41) Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999 Mar;40:322-325.
- (42) Foldvary N, Perry M, Lee J, Dinner D, Morris HH. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001 Dec;42:1569-1573.
- (43) Vendrame M, Yang B, Jackson S, Auerbach SH. Insomnia and epilepsy: a questionnaire-based study. *J Clin Sleep Med* 2013 Feb 1;9:141-146.
- (44) Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002 Dec;17:367-373.
- (45) Bono A, Beghi E, Bogliun G, et al. Antiepileptic drugs and peripheral nerve function: a multicenter screening investigation of 141 patients with chronic treatment. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1993 Mar;34:323-331.
- (46) Gubbay SS. The occurrence of drug-induced myopia as a transient side effect of topiramate. *Epilepsia* 1998 Apr;39:451.
- (47) Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004 Jan;111:109-111.
- (48) Kalviainen R, Nousiainen I, Mantjarvi M, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999 Sep 22;53:922-926.

- (49) Wild JM, Martinez C, Reinshagen G, Harding GF. Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. *Epilepsia* 1999 Dec;40:1784-1794.
- (50) Kalviainen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:217-230.
- (51) Harding GF, Robertson KA, Holliday I. Field specific visual evoked potentials for assessment of peripheral field defect in a paediatric population. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000;53:323-330.
- (52) Sergott RC. Recommendations for visual evaluations of patients treated with vigabatrin. *Curr Opin Ophthalmol* 2010 Nov;21:442-446.
- (53) Newman WD, Tocher K, Acheson JF. Vigabatrin associated visual field loss: a clinical audit to study prevalence, drug history and effects of drug withdrawal. *Eye* 2002 Sep;16:567-571.
- (54) Clayton LM, Stern WM, Newman WD, Sander JW, Acheson J, Sisodiya SM. Evolution of visual field loss over ten years in individuals taking vigabatrin. *Epilepsy Res* 2013 Aug;105:262-271.
- (55) Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin: clinical and pharmacokinetic aspects. *Neurology* 1978 Sep;28:874-880.
- (56) Kenneback G, Bergfeldt L, Tomson T, Spina E, Edhag O. Carbamazepine induced bradycardia--a problem in general or only in susceptible patients? A 24-h long-term electrocardiogram study. *Epilepsy Res* 1992 Nov;13:141-145.
- (57) Krause LU, Brodowski KO, Kellinghaus C. Atrioventricular block following lacosamide intoxication. *Epilepsy Behav* 2011 Apr;20:725-727.
- (58) Nicol CF, Tutton JC, Smith BH. Parenteral diazepam in status epilepticus. *Neurology* 1969 Apr;19:332-343.
- (59) Wagner PG, Welton SR, Hammond CM. Gastrointestinal adverse effects with divalproex sodium and valproic acid. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr;61:302-303.
- (60) Asconape JJ, Penry JK, Dreifuss FE, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia* 1993 Jan;34:177-183.
- (61) Seymour RA. Drug-induced gingival overgrowth. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1993;12:215-232.
- (62) Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972 Dec;34:898-906.
- (63) Prasad VN, Chawla HS, Goyal A, Gauba K, Singhi P. Incidence of phenytoin induced gingival overgrowth in epileptic children: a six month evaluation. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2002 Jun;20:73-80.
- (64) Konig SA, Siemes H, Blaker F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994 Sep;35:1005-1015.

- (65) Bryant AE, III, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996 Feb;46:465-469.
- (66) Krahenbuhl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver* 2000 Jul;20:346-348.
- (67) Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan YW, Wong LJ. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997 Jul;156:562-564.
- (68) Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999 Jul;40:985-991.
- (69) Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998 Apr;18:281-296.
- (70) Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993 Mar;87:224-227.
- (71) Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999 Jun 26;353:2190-2194.
- (72) Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999 Dec;21:489-501.
- (73) Low PA, James S, Peschel T, Leong R, Rothstein A. Zonisamide and associated oligohydrosis and hyperthermia. *Epilepsy Res* 2004 Nov;62:27-34.
- (74) Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El Hajj FG. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002 May 14;58:1348-1353.
- (75) Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest* 2000 Oct;30:895-899.
- (76) Mattson RH, Cramer JA, McCutchen CB. Barbiturate-related connective tissue disorders. *Arch Intern Med* 1989 Apr;149:911-914.
- (77) Critchley EM, Vakil SD, Hayward HW, Owen VM. Dupuytren's disease in epilepsy: result of prolonged administration of anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976 May;39:498-503.
- (78) Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Feb;77:193-198.
- (79) Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006 Aug 8;67:407-412.

- (80) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012 Apr 17;78:1207-1214.
- (81) Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008 Sep;81:1-13.
- (82) Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012 Sep;11:803-813.
- (83) Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005 Mar 22;64:961-965.
- (84) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009 Apr 16;360:1597-1605.
- (85) Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 May;50:1237-1246.
- (86) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011 Jul;10:609-617.
- (87) Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997 Sep;38:981-990.
- (88) Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002 Jan;16:9-17.
- (89) Christensen J, Grønberg TK et al. Prenatal Valproat Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorder and Childhood Autism. *JAMA*, April 24, 2013 - VOL 309.No 16
- (90) Mikkonen K, Vainionpaa LK, Pakarinen AJ, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004 Feb 10;62:445-450.
- (91) Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs* 2003;63:1185-1227.
- (92) Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KS, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004 Jan 27;62:247-253.