

# Giver generika af lamotrigin anledning til større svingninger i plasmakoncentrationen?

Farmaceut Thomas Croft Buck, farmaceut Anne Schmedes & overlæge Ivan Brandslund

Vejle Amt, Sundhedsforvaltningen, og  
Vejle Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling

## Resume

**Introduktion:** Den 1. juni 2005 blev det muligt at markedsføre generisk epilepsimedicin med lamotrigin, da patentet for det originale produkt Lamictal udløb. Vi ønskede derfor at undersøge, om generika af lamotrigin giver anledning til større svingninger i plasmakoncentrationen.

**Materiale og metoder:** Vejle Amts borgere i behandling med lamotrigin blev identificeret og klassificeret i tre grupper, inddelt efter hvilken medicin patienterne havde brugt efter patentets udløb: kun generika, kun original eller både generika og original i perioden. Den definerede døgn dosis (DDD) af lamotrigin blev opgjort for hver patient i hver af de tre grupper. Herefter blev der foretaget et udtræk af data fra Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus, for at finde de samme patienters plasmakoncentrationsmålinger for lamotrigin ( $\mu\text{mol/l}$ ).

**Resultater:** Medianen for plasmakoncentrationsmålinger af lamotrigin før og efter patentudløb for patienter, der kun blev behandlet med originalpræparatet, var hhv.  $21,0 \mu\text{mol/l}$  før og  $22,0 \mu\text{mol/l}$  efter. For patienter, der skiftede fra original til generika, var medianerne hhv.  $15,5 \mu\text{mol/l}$  før og  $20,5 \mu\text{mol/l}$  efter. For patienter, der skiftede fra originalpræparatet til en blanding af originalpræparat og generika, var de tilsvarende medianer hhv.  $17,0 \mu\text{mol/l}$  før og  $19,5 \mu\text{mol/l}$  efter. Lamotriginforbruget (DDD, median) før/efter patentudløbet for patienterne nævnt i samme rækkefølge var hhv.  $167,5 \text{ DDD}$  før og  $141 \text{ DDD}$  efter (original efter),  $156 \text{ DDD}$  før og  $161 \text{ DDD}$  efter (generika efter) og  $147,5 \text{ DDD}$  før og  $160,5 \text{ DDD}$  efter (generika/original efter).

**Konklusion:** Generiske lamotriginpræparater giver ikke anledning til ændrede plasmakoncentrationer og ej heller større svingninger i plasmakoncentrationen end original lamotrigin. Der er således ikke belæg for at hævde, at der er forskel i effekt for original og generika af lamotrigin. Yderligere dokumentation kan kun fås ved løbende at registrere antallet af anfald og bivirkninger i en undersøgelse, hvor man sammenligner generisk og original lamotrigin.

Den 1. juni 2005 blev det muligt at markedsføre generika af epilepsimedicin indeholdende lamotrigin, da patentet for det originale produkt Lamictal udløb. I den anledning skærpede Lægemiddelstyrelsen kravene til godkendelse af substitution af lamotriginholdige lægemidler [1]. De skærpede krav skulle sikre, at også epilepsipatienterne trygt kunne skifte mellem forskellige generika af lamotrigin. Lægemiddelstyrelsens erfaring er (på baggrund af anmeldte bivirkninger og ansøgninger

om forhøjet tilskud), at de hidtidigt markedsførte generika af andre typer epilepsimedicin yderst sjældent har givet anledning til terapeutiske problemer ved skift mellem forskellige kopier [1].

Når patentbeskyttelsessiden er udløbet, kan producenter af generika indsende en forkortet ansøgning, hvori der henvises til den kendte dokumentation for effekt såvel som for sikkerhed. Ansøgeren må dog indsende fuld dokumentation for lægemidlets kvalitet, der skal opfylde samme krav som ethvert andet lægemiddel. Hvad angår den kliniske effekt, anses denne for at være fuldt dokumenteret (for de indikationer, efter hvilke det originale lægemiddel i den pågældende formulering allerede er blevet godkendt). Generikaproducenten må dog kunne dokumentere, at det generiske lægemiddel i en given lægemiddelform er bioækvivalent med det originale lægemiddel i samme lægemiddelform. Ved bioækvivalens forstås, at de to lægemidler optages i samme mængde (AUC), med samme hastighed ( $t_{\text{maks}}$ ) og opnår samme maksimale plasmakoncentration ( $C_{\text{maks}}$ ) [2].

I perioden op til og efter patentudløbet var der debat om generisk substitution af antiepileptika. Lægemiddelstyrelsen argumenterede på den ene side for, at generiske lægemidler var lige så gode som originalmedicin, fordi det generiske lægemiddel indeholdt det samme aktive stof som originalmedicinen. Patienter og specialister argumenterede på den anden side for, at de generiske lægemidler gav flere bivirkninger og flere anfald [3].

Plasmakoncentrationsmålinger af lamotrigin benyttes ofte i forbindelse med kontrol af behandlingen af epilepsipatienter. En forudsætning for rationel anvendelse af disse målinger er, at der er en sammenhæng imellem plasmakoncentration og klinisk respons. Dette er ikke entydigt vist, idet der både er dokumentation for sammenhæng mellem patientens plasmakoncentration og klinisk respons [4] og dokumentation for tvivlende sammenhæng [5-8].

På nuværende tidspunkt findes der ikke studier, hvori det dokumenteres, om der er forskel på original og generisk lamotrigin, men der findes studier med andre antiepileptika, og her kan der ikke påvises forskel imellem original og generika [9, 10].

I Vejle Amt ville man derfor gerne lave en undersøgelse af, om der var forskelle i patienternes plasmakoncentrationsmålinger og udsving for lamotrigin før og efter 1. juni 2005 (efter patentudløbet).

## Materiale og metoder

I Vejle Amt udførte man et medicinudtræk på alle de af amtets borgere, der var i behandling med lamotrigin. Ved udtrækket

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

**Tabel 1.** Forbrug (definerede døgndosis (DDD)) og plasmakoncentrationsmålinger af lamotrigin før og efter patentudløbet fordelt på, om patienten efter patentudløbet fik originalpræparatet, generika eller begge typer af lamotrigin.

	Præparat før/efter patentudløb		
	original/ original	original/ generika	original/generika og original
Antal patienter (n)	16	76	52
DDD, median (før)	167,5	156	147,5
DDD, median (efter)	141	161	160,5
DDD, spændvidde (før)	19-411	19-451	17-485
DDD, spændvidde (efter)	47-663	24-546	5-807
P-lamotrigin, median, $\mu\text{mol/l}$ (før)	21,0	15,5	17,0
P-lamotrigin, median, $\mu\text{mol/l}$ (efter)	22,0	20,5	19,5
P-lamotrigin, spændvidde, $\mu\text{mol/l}$ (før)	3-56	0-70	0-129
P-lamotrigin, spændvidde, $\mu\text{mol/l}$ (efter)	11-49	3-95	0-78

fandt man de patienter, der havde fået lamotrigin i perioden fra september 2004 til februar 2005. Derefter blev der lavet endnu et udtræk for perioden fra september 2005 til februar 2006 på de samme patienter. Patienterne blev i anden periode placeret i en af tre grupper. Gruppe 1 var dem, som kun havde fået originalpræparat i perioden, gruppe 2 var dem, som kun havde fået generika i perioden, og personerne i gruppe 3 havde fået både generika og original i perioden. Medianen af lamotrigin (defineret døgndosis (DDD), 1 DDD lamotrigin = 300 mg) og spændvidde blev også opgjort for hver af grupperne. Herefter blev der foretaget et udtræk fra laboratoriedatabasen på Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus, for at finde de samme patienters plasmakoncentrationsmålinger for lamotrigin (P-lamotrigin). For nogle patienter var der kun målinger for den ene periode. Disse patienter blev ekskluderet. P-lamotrigin blev målt ved hjælp af revers fase-højtryksvækekromatografi med UV-detektion (RP-HPLC-UV) med en analyseusikkerhed på ca. 6%.

### Statistisk test

Til vurdering af om der var forskel i variansen på differencerne (P-lamotrigin efter patentudløb minus P-lamotrigin før patentudløb) mellem gruppen, der kun fik original, og gruppen, der skiftede til generika, anvendtes Brown-Forsythes test for varianshomogenitet. Til sammenligning af medianerne for de tre grupper før og efter patentudløbet blev der anvendt Kruskal-Wallis test.

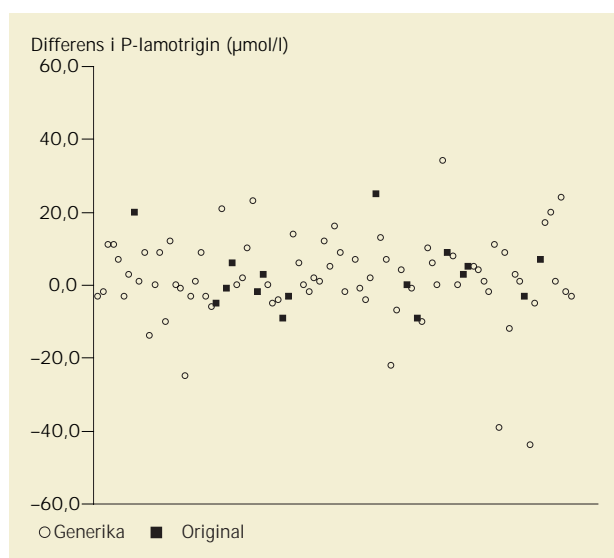
### Resultater

Medianen for plasmakoncentrationsmålinger af lamotrigin før og efter patentudløb for patienter, der kun blev behandlet med originalpræparatet, var hhv. 21,0  $\mu\text{mol/l}$  før og 22,0  $\mu\text{mol/l}$  efter. For patienter, der skiftede fra original til generika, var medianerne hhv. 15,5  $\mu\text{mol/l}$  før og 20,5  $\mu\text{mol/l}$  efter. For patienter, der skiftede fra originalpræparatet til en blanding af originalpræparatet og generika, var de tilsvarende medianer hhv. 17,0  $\mu\text{mol/l}$  før og 19,5  $\mu\text{mol/l}$  efter. Lamotriginforbruget (DDD, median) før og efter patentudløbet for patienterne nævnt i samme rækkefølge var hhv. 167,5 DDD før og 141 DDD efter (original efter), 156 DDD før og 161 DDD efter (generika efter) og 147,5 DDD før og 160,5 DDD efter (generika/original efter) (Tabel 1).

**Figur 1** viser differensen mellem den sidst registrerede måling i perioden efter patentudløbet og den sidst registrerede måling før patentudløbet for den enkelte patient. Gruppen, der kun fik original efter patentudløbet, er sammenlignet med gruppen, der kun fik generika efter patentudløbet. Som det fremgår, er udsvingene i plasmakoncentrationer ens for de to grupper, og varianserne er ikke signifikant forskellige (Brown-Forsythes test for varianshomogenitet).

### Diskussion

Forbruget af lamotrigin (DDD) og plasmakoncentrationerne af lamotrigin er steget efter patentudløbet. Årsagen til dette er formentlig den ændring i det vejledende terapeutiske område fra 4-25  $\mu\text{mol/l}$  til 10-40  $\mu\text{mol/l}$ , som er sket i perioden. Der er ikke signifikante forskelle i plasmakoncentrationsmålingerne grupperne imellem, idet der ses samme stigning i medi-



**Figur 1.** Differensplot for P-lamotrigin, der for den enkelte patient viser differensen mellem den sidst registrerede måling i perioden efter patentudløbet og den sidst registrerede måling før patentudløbet.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

anerne, når man inden for de tre grupper sammenligner resultaterne efter patentudløb (Kruskal-Wallis test). Ligeledes er der ikke signifikant forskel i variansen på differencerne mellem P-lamotrigin efter og før patentudløbet, når man sammenligner gruppen, der kun fik originalproduktet, med gruppen, der skiftede til generika (Brown-Forsythes test). Dette tyder altså ikke på, at skift til generika medfører større ændringer i plasmakoncentrationerne.

Af differensplottet ses, at mange patienter har oplevet store udsving – men dette gælder både for generika og originalpræparatet. Samlet set giver analysen altså ikke anledning til bekymring.

En begrænsning i vores undersøgelse er, at vi ikke har det kliniske aspekt med, idet vi har fokuseret på P-lamotrigin og den mængde af medicin, som patienten har indløst. Vi har ingen opgørelser over antallet af anfald i grupperne og kan derfor ikke udtale os om, hvorvidt der er forskel i antallet af anfald i grupperne. Der synes ikke at være dokumentation for et øget antal anfald under behandling med generika, men det burde være en selvfølge, at dette løbende registreres i den behandlende læges journal som den væsentligste behandlingseffekt indikator.

P-lamotrigin er ikke kun afhængigt af mængden af lamotrigin, som patienten har indtaget, idet også andre stoffer kan have stor betydning for P-lamotrigin. Studier tyder på, at plasmakoncentrationen af lamotrigin falder ved samtidig fødeindtagelse [11] og/eller brug af p-piller [12-15]. Interaktionen med p-piller kan betyde en reduktion på 50-60% i P-lamotrigin. Enkelte patienters opfattelse af flere anfald under behandling med et generisk præparat kan skyldes sådanne individuelle forhold.

I et langtidsstudie har man påvist, at efter et år med behandling med original lamotrigin er 40-60% af patienterne fortsat i behandling, mens resten er faldet fra pga. bivirkninger og manglende effekt [16]. Antallet af patienter i behandling falder yderligere de efterfølgende år, dog noget mindre end efter de første år [16]. Selv om patienterne får originalproduktet, vil der altså alligevel være nogle, som oplever bivirkninger og behandlingssvigt.

Vi kan hermed opsummere, at generiske lamotriginpræparater ikke giver anledning til ændrede plasmakoncentrationer og ej heller større svingninger i plasmakoncentrationen i forhold til original lamotrigin. Der er således ikke belæg for at hævde, at der er forskel i effekt af original og generika af lamotrigin. Yderligere dokumentation kan kun fås ved løbende at registrere antallet af anfald og bivirkninger i en undersøgelse, hvori man sammenligner generisk og original lamotrigin.

## Litteratur

1. www.laegemiddelstyrelsen.dk/ maj 2006.
2. www.irf.dk/dk/publikationer/rational\_farmakoterapi/maanedstidsskrift/2006/godkendelse\_af\_generika.htm/ september 2006.
3. www.epilepsiforeningen.dk/artikler/horingref0602.pdf september 2006.
4. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003;25:347-63.
5. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000;38:191-204.
6. Tomson T, Johannessen SI. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:697-705.
7. Bartoli A, Guerrini R, Belmonte A et al. The influence of dosage, age, and comedication on steady state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: a prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *Ther Drug Monit* 1997;19:252-60.
8. Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996;37:534-8.
9. Meyer MC, Straughn AB, Mhatre RM et al. The relative bioavailability and in vivo-in vitro correlations for four marketed carbamazepine tablets. *Pharm Res* 1998;15:1787-91.
10. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997;31:548-52.
11. Sharma C, Dubey R, Kumar H. Food reduces the bioavailability of lamotrigine. *Indian J Med Res* 2005;121:659-64.
12. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P et al. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151-4.
13. Sabers A, Ohman I, Christensen J et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
14. Sidhu J, Job S, Singh S et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:191-9.
15. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005;46:1414-7.
16. Zaccara G, Messori A, Cincotta M et al. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand* 2006;114:157-68.

Korrespondance: *Thomas Croft Buck*, Region Syddanmark, Damhaven 12, DK-7100 Vejle. E-mail: thomas.buck@regionsyddanmark.dk

Antaget: 8. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet