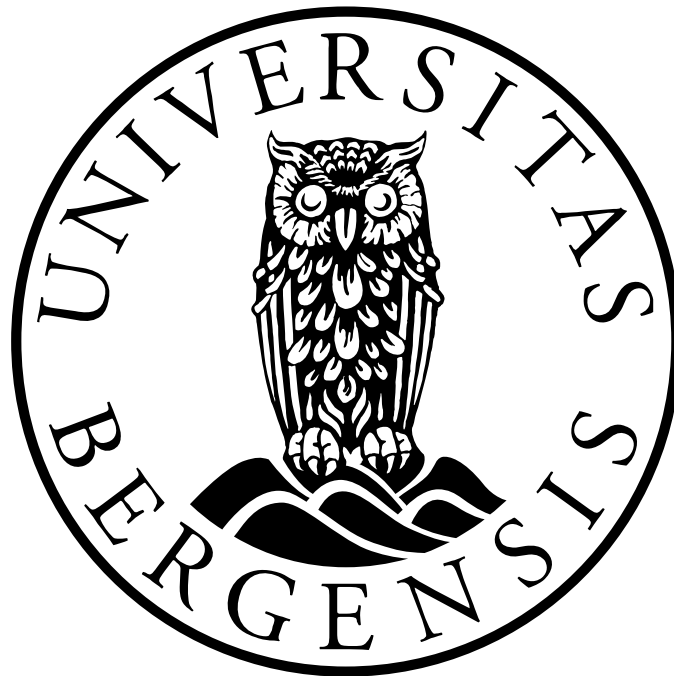


Kvalitet av generika

Mastergradsoppgave i farmasi

Attyah Ashraf



Senter for farmasi og

Institutt for global helse og samfunnsmedisin og Statens
Legemiddelverk.

Universitetet i Bergen

20.05.2014

Forord

Denne masteroppgaven ble utført for Senter for Farmasi, Universitetet i Bergen ved Statens legemiddelverk fra høsten-13 til vår -14.

Å skrive masteroppgaven har både vært spennende og utfordrende. Det har vært spennende fordi det har gitt meg muligheten til å fordype meg i en problemstilling som er viktig for alle mennesker som bruker legemidler og spesielt ved bruk av generiske legemidler. Jeg har tilegnet meg ny kunnskap som ikke hadde vært mulig uten denne masteroppgaven.

Masteroppgaven har vært utfordrende fordi det krevde en innsats ved datainnsamling og spesielt i skriveprosessen. I den forbindelse har jeg flere å takke for å ha gitt meg god støtte underveis

Først og fremst vil jeg takke min ekstern og intern veileder, Øyvind Holte og Lone Holst for nyttige innspill og god veiledning gjennom masteren.

Videre ønsker jeg også å takke Statens legemiddelverk for et godt samarbeid og tillatelse for å skrive en masteroppgave hos dem.

Til slutt vil jeg takke Karen Tanum Bækkemoen for god og kritisk korrekturlesning.

Attyah Ashraf

Oslo, mai 2014

Innholdsfortegnelse

Forkortelseliste	9
Sammendrag	10
1 Bakgrunn	12
1.1 Historie om legemiddelutvikling	12
1.2 Legemiddelindustrien	13
1.2.1 Statens legemiddelverk	14
1.2.2 Legemiddelmyndighetene i Europa	15
1.2.3 European Medicines Agency (EMA).....	15
1.2.4 Committee for medicinal products for human use- CHMP	16
1.3. Viktige parametere	16
1.3.1 Kvalitet.....	16
1.3.2 Sikkerhet	17
1.3.3 Effekt.....	17
1.4. Markedsføringstillatelse	17
1.4.1 Hva er markedsføringstillatelse?.....	17
1.4.2 Fornyelse av søknaden	18
1.5 Markedsføringstillatelse prosedyrer	18
1.5.1 Hvordan søkes markedsføringstillatelse?	18
1.5.2 Sentral prosedyre	18
1.5.3 Gjensidig anerkjennelsesprosedyre.....	19
1.5.4 Desentralisert prosedyre.....	19
1.5.5 Nasjonal prosedyre.....	20
1.6 Søknad for markedsføringstillatelse	20
1.6.1 Hvilken dokumentasjon må søknaden inneholde?.....	20
1.6.2 Kvalitetsdokumentasjon.....	20
1.6.3 Preklinisk dokumentasjon.....	21

1.6.4 Klinisk dokumentasjon	22
1.7 Patent og andre måter å beskytte originalproduktet.	23
1.7.1 Dokumentbeskyttelse	24
1.7.2 Markedsbeskyttelse	24
1.7.3 Patentbeskyttelse	24
1.8 Generisk legemidler	25
1.8.1 Hva er et generisk legemiddel og hva inneholder et generisk legemiddel?	25
1.8.2 Hvordan søkes markedsføringstillatelse for et generisk legemiddel?	26
1.8.3 Hvordan blir et generisk legemiddel autorisert?	27
1.8.4 Hvorfor vil man ha generiske legemidler?	27
1.8.5 Når kom generisk konkurranse til markedet i Norge?	27
1.8.6 Hvilke utfordringer er knyttet til generiske legemidler?	28
1.8.7 Generelle bekymringer knyttet til generisk bytte	30
1.8.8 Hvilken rolle spiller apotekene med å selge generiske legemidler?	31
1.8.9 Litteratur knyttet til problemer med generisk bytte	31
1.9 Trinnpris	32
1.9.1 Hva er trinnpris	32
1.10 Byttelisten	33
1.10.1 Hva er byttelisten?	33
1.11 Bioekvivalens	34
1.11.1 Hva er bioekvivalensstudie?	34
1.11.2 Hvordan utføres en bioekvivalensstudie?	37
1.11.3 Tvil ved bioekvivalensstudier?	37
1.12 Oppløsningshastighetsprofiler	38
1.12.1. Hva er oppløselighetshastighetsprofiler?	38
1.13 Biofarmasøytisk klassifiseringssystem (BCS)	40
1.13.1 Biofarmasøytisk klassifiseringssystem (BCS)	40

1.13.2 Sammenligning oppløsningshastighetsprofiler	41
1.14 Biowaiver.....	42
1.14.1 Hva er biowaiver?	42
1.14.2 Biowaiver på styrke	43
1.15 Bivirkninger.....	44
1.15.1 Hva er en bivirkning og hvordan oppstår den?	44
1.15.2 Hvordan rapporteres bivirkninger?	44
1.16 Urenheter	45
1.16.1 Urenheter.....	45
2. Hensikt	48
3 Materiale og metode.....	49
3.1 Metode.....	49
3.1.1 Valg av virkestoff	49
3.2 Tester som ble studert.....	49
3.2.1 Kvantitativ bestemmelse (assay).....	49
3.2.2 Dosevariasjon.....	50
3.2.3 Urenheter.....	50
3.2.4 Oppløsningshastighet.....	50
3.3 Framgangsmåte.....	51
4. Resultater.....	53
4.1 Bioekvivalens	53
4.1.1 Virkestoff A	53
4.1.2 Virkestoff B	55
4.1.3 Virkestoff C	56
4.1.4 Virkestoff D	57
4.1.5 Virkestoff E.....	58
4.2 Kvantitativ bestemmelse.....	58

4.3 Dosevariasjon	58
4.4 Oppløsningshastighet.....	59
4.4.1 Virkestoff A	59
4.4.2 Virkestoff B	59
4.4.3 Virkestoff C	59
4.4.4 Virkestoff D	60
4.4.5 Virkestoff E.....	60
4.5 Urenheter	62
4.5.1 Virkestoff A	63
4.5.2 Virkestoff B	65
4.5.3 Virkestoff C	67
4.5.4 Virkestoff D	69
4.5.5 Virkestoff E.....	71
4.6 Sammendrag	72
5. Diskusjon.....	73
5.1 Bioekvivalens	73
5.1.1 Virkestoff A	73
5.1.2 Virkestoff B	74
5.1.3 Virkestoff C	74
5.1.4 Virkestoff D	74
5.1.5 Virkestoff E.....	75
5.2 Kvantitativ bestemmelse (assay)	75
5.3 Dosevariasjon	75
5.4 Oppløsningshastighet.....	76
5.5 Urenheter	77
5.5.1 Virkestoff A	77
5.5.2 Virkestoff B	78

5.5.3 Virkestoff C	78
5.5.4 Virkestoff D	78
5.5.5 Virkestoff E.....	79
5.6 Sammendrag	79
5.6.1 Virkestoff A	79
5.6.2 Virkestoff B	79
5.6.3 Virkestoff C	79
5.6.4 Virkestoff D	80
5.6.5 Virkestoff E.....	80
6. Konklusjon	81
7. Referanser.....	82
Vedlegg 1	87
Vedlegg 2	89
Vedlegg 3	90
Vedlegg 4	111

Forkortelsesliste

Ph.Eur:	Europeisk farmakope
EØS:	Europeiske økonomiske samarbeidsområdene
CTD:	Common Technical Document
MT:	Markedsføringstillatelse
EU:	Europa Unionen
EMA:	European Medicines Agency
GMP:	God tilvirkningspraksis
GCP:	God klinisk utprøvningspraksis
GLP:	God laboratoriepraksis
CHMP:	Committee for medicinal products for human use
ICH:	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
CP:	Central procedure, sentral prosedyre
DCP:	Decentralised Procedure, desentraliserte prosedyre
MRP:	Mutual Recognition Procedure, gjensidige anerkjennelse prosedyre
RMS:	Reference Member State, referanselandet
CMS:	Concerned Member State, berørte land
AIP:	Maksimal innkjøpspris
AUP:	Maksimal utgangspris
AUC:	Areal under tidskonsentrasjonskurven
C_{max} :	Høyeste konsentrasjon i blodet
T_{max} :	Tid til høyeste konsentrasjon oppnås
BCS:	Biofarmasøytisk klassifiseringssystem
WHO:	World Health Organization, Verdens helseorganisasjon
RELIS:	Regionale legemiddelinformasjonsentre
TDI:	Total daily intake
AV:	Acceptance value
RSD:	Relative standard deviation, relativt standardavvik
Assay:	Mengde virkestoff
T/R ratio:	Test/ reference ratio
k.i:	Konfidensintervall
BE:	Bioekvivalens

Sammendrag

Bakgrunn: Forskning har vist at det er betydelig skepsis i befolkningen til generiske legemidler, selv om disse per definisjon er bioekvivalente. Dette har også blitt vist i flere bioekvivalensstudier. Det rapporteres bivirkninger som er knyttet til generisk bytte, men det er ikke nok informasjon i disse bivirkningsmeldingene for å fastslå om disse bivirkninger skyldes kvaliteten av legemidler eller generisk bytte.

Hensikt: Hensikten med denne studien var å studere om den objektive kvaliteten til generiske legemidler er annerledes enn for originalproduktet og eventuelt om disse forskjellene kan forklare noen av de meldte bivirkningene og pasienters opplevde svakheter ved generiske legemidler.

Metode: Fem virkestoffer ble studert ved å bruke tilgjengelige databaser ved Statens legemiddelverk. Det ble sett på fem ulike parametere for å se på kvaliteten av generiske legemidler. Det ble valgt ut kvalitetsparametere som lett kunne forklare de observerte problemene knyttet til generisk bytte. Innsamling av materiell fra disse databasene ble gjort i perioden fra og med august-13 til og med mai-14.

Resultater: Resultatene viste at grensene for hvert enkelt produkt både for original og generika var forskjellig, men at det var små forskjeller mellom produktene. Resultatene for bioekvivalens viste at det bare var C_{max} verdien som var utenfor de angitte grensene ved to av tilfellene. Alle resultater for dosevariasjon var innenfor grensen på AV 15, men enkelte produsenter hadde høye resultater på 10 og 15. I tillegg viser resultatene for urenheter at enkelte urenheter for kjente og ukjente urenheter ligger utenfor grensen som er angitt i retningslinjer for urenheter, men samtidig er alle urenheter er innenfor de grensene som er angitt av produsenten selv. Disse urenheterne har i tillegg blitt godkjent av legemiddelmyndighetene.

Konklusjon: Selv om det ble funnet små forskjeller i den objektive kvaliteten på de undersøkte generiske legemidler sammenlignet med originalpreparater og med hverandre, er ikke forskjellene tilstrekkelig store til å konkludere om det virkelig er forskjell mellom originalprodukt og generiske legemidler. Derfor er det ikke mulig å si at disse bekymringer for bivirkninger kan knyttes til målbare forskjeller mellom preparatene for disse fem virkestoffer. De rapporterte bivirkningene skyldes da sannsynligvis ikke dårlig kvalitet av generika men heller andre ting som for eksempel pasient usikkerhet.

Dårlig kvalitet og ubehag knyttet til generika er en problemstilling som mange er opptatt av, både blant pasienter og helsepersonell. Med flere studier kan det kanskje etterhvert konkluderes om det er virkelig forskjell mellom originalproduktet og generika.

1 Bakgrunn

1.1 Historie om legemiddelutvikling.

Historien om farmasi går langt tilbake i tid. Farmasien er læren om legemidler, noe som innebærer å samle inn, identifisere, kontrollere og standardisere legemidler. I tillegg omhandler begrepet syntese av farmasøytiske kjemikalier og fremstilling av biologiske produkter (1). Innenfor farmasien er apotek uunnngåelig fordi det er her legemidlene selges til kundene. Ordet apotek kommer fra gresk og betyr varelager (1).

Farmasien stammer fra egyptisk sivilisasjon hvor egypterne brukte vin og øl sammen med melk i flytende legemidler. I tillegg ble det brukt honning og voks som hjelpestoffer ved inkorporering av faste virkestoffer i blant annet salver (1). Senere i gresk sivilisasjon ble de fire kardinalvæskene: blod, slim, gul og svart galle oppdaget og det ble sagt at en sykdom skyldtes en ubalanse i en av disse væskene. Det var først i Romerrikets tid at et legemiddel ble definert som noe som har en effekt på kroppen og forårsaker en endring (1). Det første apoteket ble opprettet i Bagdad under den arabiske sivilisasjonen på 700-tallet, og på 1200-tallet var det opprettet apotek i hele middelhavsregionen (1, 2).

Apoteket har hatt enerett til å tilvirke og selge legemidler helt fra senmiddelalderen (1, 2). Fra den tiden har det vært et klart skille mellom leger og farmasøyter, hvor det er farmasøyt som skal tilvirke legemidler, mens det er leger som skal forskrive et legemiddel til en pasient (1). I tillegg har det også vært klart at hvert enkelt apotek må ha tilvirkertillatelse for å drive virksomhet (2). Den farmasøytiske industrien utviklet seg etter andre verdenskrig. Da den farmasøytiske revolusjonen kom var det en klar tro om at forskning var i stand til å løse de fleste problemer, relatert til helse og sykdom (3).

Apotekene har produsert legemidler etter standarder i farmakopé helt siden 1900 tallet (2). Den første farmakopéen kom til Norge i 1854 (1, 2, 4). Den europeiske farmakopé (Ph. Eur) kom først i 1969 og finnes i dag i en utgave utviklet fra denne (4). Ph. Eur inneholder monografier av kvalitetsstandarder for legemiddelformuleringene og råstoffene disse er laget av. I tillegg inneholder Ph. Eur metoder for å teste kvaliteten på både legemiddelformulering og råstoffer. Det er gjennom direktiv 75/318/EØF, at standardene i Ph. Eur har blitt brukt som krav for kvalitetsdokumentasjon ved godkjenning av et legemiddel i EØS¹. Kvalitetskravene i Norge er bestemt av den norske farmakopé, som igjen består av Ph. Eur (2).

¹ Europeiske økonomiske samarbeidsområdene

Det var først når den kjemiske utviklingen startet på 1800- tallet at tablettproduksjonen ble flyttet fra apotekene til fabrikker (2). Det ble da mulig å syntetisere kjemiske substanser/stoffer og ha storproduksjon av tabletter ved hjelp av tablettmaskiner. Dette gjorde at mange nye legemidler kom inn på markedet, også i Norge (2). I 1913 ble det lagt fram et lovforslag om at det skulle stilles krav om apotekereksamen og at den ansvarlige i et farmasøytisk firma skulle ha erfaring (2). Legemiddelfremstilling og galenisk farmasi begynte å utvikle seg når Farmasøytisk institutt ble opprettet ved universitetet i Oslo i 1930-årene (2).

Myndighetene har alltid hatt som hovedhensikt å sikre kvaliteten på legemidler. Fra 1930 måtte industrifremstilte legemidler ha markedsføringstillatelse (MT) før de kunne omsettes. Tillatelsen ble gitt etter at myndighetene hadde vurdert legemiddelets navn, art, sammensetning, innholdsstoffenes kvalitet samt renhet, pris, etikett og bruksanvisning (2). Til tross for dette var det først i 1965 at det ble innført krav til dokumentasjon av legemidlers sikkerhet og effekt. Årsaken til dette var skadene virkestoffet talidomid påførte fostre i slutten 1950-årene. Det var først da det ble stilt krav til farmakologisk og toksikologisk testing for å vurdere effekt og sikkerhet av et legemiddel før det skulle bli godkjent (2). Dannelse av offentlig helsevesen ga også grunnlag for et legemiddelmarked som var finansiert av staten. De to siste tiårene har utviklingen av nye legemiddelsubstanser vært ganske stabil og lav (3).

1.2 Legemiddelindustrien

Legemiddelindustrien utvikler nye legemidler ved å omdanne råmaterialer til legemidler, hvor disse distribueres, markedsføres og selges til apotek (og sykehus) (3). Legemiddelindustrien er nødvendig for at legemidler skal nås og bli brukt av pasientene. Legemidler kan være i mange former egnet for forskjellige administrasjonsveier. Før legemidlene markedsføres må sikkerhet, effekt og kvalitet være dokumentert. De samme kravene gjelder også for de generiske legemidlene (3).

De fleste legemidler ble tidligere utviklet ved at det aktive virkestoffet ble identifisert i for eksempel planter. Dette endret seg fra 1960 til 1990- årene hvor det ble utviklet nye legemidler ved å basere forskning og utvikling på de basale fysiologiske og biokjemiske prosesser. Hvilke molekyler som binder seg til reseptoren og hvilken funksjon reseptoren har er faktorer som er blitt sett på ved denne type forskning (5).

Når et interessant molekyl har blitt identifisert blir molekylet modifisert for å endre egenskaper; som graden av binding til reseptor og graden av hemmende eller stimulerende effekt. I tillegg er de kjemiske egenskapene ved sluttproduktet viktig. De kjemiske

egenskapene er ulike avhengig av om sluttproduktet er tablettformulering eller intravenøsformulering (5). Videre blir det valgt ut en kandidat av molekylet som er starten for legemiddelutvikling og videre klinisk utprøving. Denne fremgangsmåten blir kalt for klassisk, mens det nå finnes mer komplisert framgangsmåte hvor det blir sett på komplekse biologiske biokjemiske prosesser. Et eksempel på dette kan være hva som skiller en normal celle fra en kreft celle (5).

1.2.1 Statens legemiddelverk

Statens legemiddelverk er en etat under Helse- og omsorgsdepartementet (6). Helse og omsorgsdepartementet har ansvar for forvaltningen av legemidler i Norge. Dette gjelder både godkjenning, oppfølging og bruk av legemidler i helsetjenester. Utstedelse av MT er delegert til Statens legemiddelverk (2).

Statens legemiddelverk ble etablert i 2001 ved sammenslåing av den tidligere Statens legemiddelkontroll, Avdeling for apotek og legemidler i Statens helsetilsyn og Rikstrykdeverket (2). Statens legemiddelverk skal sikre at befolkningen får tilgang til sikre og effektive legemidler uavhengig av betalingsevne. I tillegg er målet til Statens legemiddelverk at legemidler skal brukes faglig og økonomisk riktig og ha lavest mulig pris.

Refusjonsordningen skal sikre mest mulig helse for pengene ved å drive ansvarlig og kostnadsbevisst forskriving og bruk av legemidler (7).

MT gis av Statens legemiddelverk siden de innehar den fagkompetansen som er nødvendig for å godkjenne og overvåke legemidler (8). Statens legemiddelverk er altså det sentrale forvaltningsorganet på legemiddelområdet i Norge. Legemidler blir godkjent etter grundig vurdering kvalitet, sikkerhet og effekt, i tillegg om legemiddelet har et positivt nytte/risiko forhold (2, 9). Arbeidet utføres enten alene eller sammen med andre legemiddelmyndigheter i andre land. Statens legemiddelverk godkjenner også tilvirkere, importører, grossister og apotek. I tillegg føres det tilsyn for å sikre at kravene overholdes ved slik virksomhet (2).

Statens legemiddelverk er inndelt i seks avdelinger:

- Legemiddelutredning
- Laboratorieavdeling
- Tilsyn avdeling
- Legemiddeløkonomi
- Legemiddelinformasjon

- Administrasjons avdeling

1.2.2 Legemiddelmyndighetene i Europa

Europa unionen (EU) har sikret fred, stabilitet og velstand helt siden EU ble dannet rett etter andre verdenskrig. Det har også blitt innført felles europeisk valuta (euro) i de fleste EU land. Et av de viktigste målene til EU er å fremme menneskerettigheter både innenfor og utenfor EU. EUs kjerneverdier er demokrati, likestilling, rettsstatsprinsipp og respekt for menneskerettighetene (10).

Europa kommisjonen (EU-kommisjonen) er en av de viktigste institusjonene i EU og representerer og ivaretar interessene til EU som helhet (11). EU-kommisjonen er et økonomisk og politisk samarbeid mellom 28 medlemsland hvor hver nasjonal legemiddelmyndighet har en sentral rolle. Dette fordi alle faglige ressurser som blir benyttet til å evaluere dokumentasjonen av legemidler hentes hos disse myndighetene (2). EU-kommisjonen er også en utøvende saksforberedende og kontrollerende organ hvor målsetningen er å sikre folkehelse, fri varebevegelse av legemidler og utvikle forutsigbare betingelser for farmasøytisk forskning. Dette blir gjort ved å endre og utvikle legemiddellovgivning når det er nødvendig (11). Norge ble med i samarbeidet i 2000 som blant annet innebærer å evaluere og godkjenne nye legemidler, overvåke legemidler, føre tilsyn og klinisk utprøving av legemidler (2).

Norsk regelverk er harmonisert med EU sitt regelverk via EØS avtalen (2, 4). EU samarbeider i en nettverksmodell via European Medicines Agency (EMA). Det finnes flere prosedyrer for godkjenning av legemidler med konkrete krav om behandlingstid. Det er detaljerte krav til hvordan en søknad om MT skal utformes og hvilken dokumentasjon som skal medfølge. For at en søknad om MT skal kunne innvilges, skal legemidlets kvalitet, sikkerhet og effekt være dokumentert (2).

1.2.3 European Medicines Agency (EMA)

EMA er et kompetansebyrå og en administrativ enhet under EU-kommisjonen. Dette byrået er lokalisert i London og ble opprettet i 1995 (12). EMA godkjenner legemidler for markedsføring i den sentrale prosedyren (se avsnitt 1.5.2) og er en sammenslutning av de nasjonale legemiddelmyndighetene i EU/EØS (2). Det er EMA som er ansvarlig for medisinsk evaluering og tilsyn av medisiner som har blitt utviklet av farmasøytiske fabrikker for bruk i EU (12). I tillegg til dette gir EMA vitenskapelige råd og veiledning for protokollutforming ovenfor små og middelsstore foretak. Dette for å sikre at

forskningsresultatene kan brukes som dokumentasjon av kvalitet, sikkerhet og effekt (2). EMA koordinerer også inspeksjoner innenfor god tilvirkningspraksis (GMP), god klinisk utprøvningspraksis (GCP) og god laboratoriepraksis (GLP). Legemiddelovervåking i EØS gjøres av EMA og legger til rette offentlig tilgjengelig informasjon på legemiddelområdet. EMA utvikler også retningslinjer (12).

EMA er ledet av en direktør som blir utnevnt av EMA sitt styre for 5 år av gangen. Styret består av en representant fra hvert medlemsland, to representanter fra kommisjonen og to representanter fra Europaparlamentet (12). I tillegg utnevner Europaområdet sammen med Europaparlamentet to representanter fra pasientorganisasjoner, en representant fra legeorganisasjonen og en representant fra veterinærorganisasjonen (2).

1.2.4 Committee for medicinal products for human use- CHMP

Committee for medicinal products for human use (CHMP) er komiteen under EMA som vurderer søknader i den sentrale prosedyren (se avsnitt 1.5.2) for MT av legemidler til mennesker. Det blir utarbeidet retningslinjer for dokumentasjon av sikkerhet, effekt og kvalitet (13). Enkelte ganger gjøres dette ved samarbeid med myndigheter i andre verdensdeler. Dette blir gjort gjennom ICH²samarbeidet. Komiteen gir også vitenskapelige råd til farmasøytisk industri om hvordan forskningsprotokoller skal utvikles for å sikre at disse oppfyller de regulatoriske kravene (13). Norge deltar i arbeidet i CHMP gjennom EØS avtalen og har derfor muligheten til å komme med vitenskapelige innspill og vurderinger i diskusjonen før en avstemning. Ved en avstemning er det kun EU-landene sine stemmer som teller. Norges stemme referatføres til informasjon og påvirker derfor ikke utfallet av avstemningen (2).

1.3. Viktige parametere

1.3.1 Kvalitet

Kvalitet er viktig å dokumentere for et legemiddel. For å dokumentere kvalitet farmasøytisk og kjemisk fremstilling av et legemiddel vurderes. Det skal dokumenteres en detaljert oversikt over hvordan virkestoffet blir fremstilt, hvilke substanser som inngår i syntesen av virkestoffet og hvilke hjelpestoffer som brukes i produksjonen av det ferdige legemiddelet (5). I tillegg skal det dokumenteres hvilken produsent som har produsert legemiddelet og med

² The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

hvilken kvalitet. Kun de prosessene som har blitt dokumentert i søknaden for MT kan brukes. Alle endringer som gjøres etter at MT er gitt må godkjennes av myndighetene (5).

1.3.2 Sikkerhet

Et legemiddel som virker i kroppen vil per definisjon også kunne gi bivirkninger. Derfor er det viktig å kunne levere detaljert dokumentasjon av prekliniske toksisitetsstudier og bivirkningsrapport fra helsepersonell etter at legemiddelet har kommet i klinisk bruk (5).

Samtidig er det viktig å dokumentere sikkerhetsprofilen for et legemiddel. Legemiddelfirmaet som bringer et nytt legemiddel på markedet, har ansvar for å samle rapporter som omhandler rapporterte bivirkninger på legemiddelet og informere myndighetene om disse (5).

1.3.3 Effekt

For at et legemiddel skal få innvilget MT blir resultatene fra de kliniske studiene sett på i forhold til sikkerhetsprofil og om legemiddelet har et positivt nytte/risiko forhold. Hvilke kliniske studier som skal gjennomføres for et legemiddel bestemmes av en del andre faktorer. Andre legemidler som har MT for samme sykdomsområde og hvilken dokumentasjon disse legemidlene har inngår blant annet i disse faktorene (5).

1.4. Markedsføringstillatelse

1.4.1 Hva er markedsføringstillatelse?

For at et legemiddel skal kunne selges i Norge må det ha MT (14). MT utstedes av Statens legemiddelverk (2) og er gyldig i 5 år (14, 15). Etter 5 år må markedsføringstillatelsen fornyes og som regel gis det da ubegrenset gyldighet. I visse tilfeller kan myndighetene be om en ny fornyelse om det foreligger grunner som er relatert til legemiddelovervåking (15). Søknaden om MT må inneholde dokumentasjon om effekt, sikkerhet og kvalitet (inkludert legemiddelovervåking) for at det skal kunne vurderes nytte-/risiko forhold (15, 16). Derfor må både negative og positive resultater legges ved (2). En MT blir gitt for hver styrke og legemiddelform, derfor kan et legemiddel ha flere markedsføringstillatelser (2, 16). Legemiddelforskriften (16) inneholder kravene om hvilken dokumentasjon som skal legges ved søknaden (16). Søknaden for MT må være i samsvar med gjeldende direktiv (2). Alle legemidler til mennesker og-, dyr skal ha MT før disse kan bli solgt. Dette gjelder også for parallellimporterte legemidler (14). I tillegg må det legges ved kopi av tilvirkertillatelse fra det landet der tilvirkningen utføres (2).

1.4.2 Fornyelse av søknaden

Ved fornyelse av søknaden må søknaden inneholde alle endringer som har blitt gjort siden første godkjenning ble gitt eller siste fornyelse av MT. Alle forandringer må være listet opp i søknaden for at de skal bli vurdert. Søknaden må også inneholde dokumentasjon vedrørende effekt, sikkerhet og kvalitet hvor det er inkludert detaljerte legemiddelovervåkingsdata (15). Søknaden for fornyelse må sendes inn ni måneder før markedsføringstillatelsen er utløpt (15, 16). Kvalitetsdel trenger ikke å legges ved igjen, denne delen skal alltid være oppdatert. Det skal derfor legges ved dokumentasjon i søknaden om at produktet har blitt regulatorisk oppdatert og at det følger CHMP retningslinjer. GMP-rapport som ikke er eldre enn tre år bør også legges ved. Søknaden skal også si noe om nytte og risikoforholdet siden sist (16-18). Markedsføringstillatelsen blir ikke fornyet om det er potensielle risikofaktorer for folkehelsen, det vil si negativ nytte/risiko (15, 16).

1.5 Markedsføringstillatelse prosedyrer

1.5.1 Hvordan søkes markedsføringstillatelse?

En legemiddelprodusent kan søke om MT ved fire forskjellige prosedyrer; sentral prosedyre, gjensidig anerkjennelse prosedyre, desentralisert prosedyre og nasjonal prosedyre. De tre første er samarbeidsprosedyrer og brukes når et legemiddel skal markedsføres i mer enn et land i EØS (2).

1.5.2 Sentral prosedyre

I den sentrale prosedyren (Central Procedure, CP) godkjennes legemiddelet i hele EU /EØS samtidig (19). Her sendes søknaden til EMA der den blir utredet mellom en rapportør og en korapportør (20). Disse blir valgt blant medlemmene i CHMP. Deretter blir søknaden diskutert i CHMP og dersom rådet fra CHMP er positive blir saken videresendt til EU-kommisjonen. Det er EU-kommisjonen som fatter vedtak om MT som er gyldig i alle EU land (19, 20). EØS landene Norge, Island og Liechtenstein kan delta i den vitenskapelige evalueringen av søknaden om MT, men ikke selve beslutningsprosessen. I tillegg må disse landene gjøre egne vedtak om MT fordi vedtaket som blir gjort av EU-kommisjonen bare gjelder i EU land. I Norge er det Statens legemiddelverk som fatter dette vedtaket innen tretti dager etter EU-kommisjonens vedtak (16).

Den sentrale prosedyren må benyttes ved søknad om MT for biologiske legemidler, eller hvis hjelpestoffene er framstilt ved biologiske metoder som for eksempel rekombinant DNA-

teknologi (19). Denne prosedyren må også brukes om det skal søkes om generiske biologiske legemidler (kalt biotilsvarende legemidler på norsk). Denne prosedyren brukes også ved søknad om MT for legemidler mot AIDS, diabetes, kreftsykdommer, neurodegenerative sykdommer og autoimmune sykdommer (19). Legemidler for høyt blodtrykk, depresjon eller leddgikt kan også søkes via denne prosedyren men også andre prosedyrer. Dermed avhenger det av om virkestoffet eller hjelpestoffene er laget ved en biologisk metode for at denne prosedyren blir obligatorisk. Generiske legemidler kan også søkes via denne prosedyren om originalproduktet ble godkjent ved denne prosedyren, men dette kan søkeren velge helt fritt (2).

1.5.3 Gjensidig anerkjennelsesprosedyre

Den andre samarbeidsprosedyren er gjensidig anerkjennelsesprosedyre (Mutual Recognition Procedure, MRP) som brukes til å søke MT i flere EØS land etter at legemiddelet har fått MT etter en av de andre prosedyrene eller en tidligere MRP (20, 21). En nasjonal godkjenning av et legemiddel i et EØS land, danner dermed grunnlaget for godkjenning i flere EØS land. Derfor om det ønskes MT i et eller flere EØS land etter at legemiddelet har blitt godkjent i den nasjonale prosedyren må det brukes MRP. Dette gjelder også hvis det har blitt søkt om MT for legemiddelet i et annet EØS land enn det EØS landet som allerede har MT (20). Denne prosedyren danner grunnlaget om å harmonisere vedtak og hurtig tilgang for nye legemidler i Europa (2).

I denne prosedyren må det sendes identiske søknader til alle landene som er involvert i prosedyren (20). Det landet som har utstedt MT og har vurdert nytte/risiko forholdet betegnes som referanselandet, Reference Member State (RMS), mens de landene som godkjenner MT betegnes som berørte land Concerned Member State (CMS) . Det er altså de berørte landene som mottar evalueringsrapport fra RMS hvor de videre vurderer om de er enig med RMS eller om de vil stille nye spørsmål eller krav til søkeren (20). Videre gjennom en definert prosedyre avklares spørsmålene og en enighet om konklusjon, godkjenning eller avslag blir avklart. Det er en felles konklusjon for alle landene som er med i prosedyren. Dette gjøres for å få et overordnet perspektiv ved vurdering av kvalitet, sikkerhet og effekt. MRP kan benyttes for alle legemidler med mindre det er obligatorisk å bruke den sentrale prosedyren (2).

1.5.4 Desentralisert prosedyre

Den tredje samarbeidsprosedyren er den desentraliserte prosedyren (Decentralised Procedure, DCP). Denne prosedyren brukes for å få MT for legemiddelet i flere EØS land samtidig (20,

21). Forskjellen mellom DCP og MRP prosedyre er at det i DCP ikke foreligger en MT når prosedyren starter. Denne prosedyren sikrer rask tilgang til markedet i flere land enn MRP, fordi her unngås det ca. ett års nasjonal behandling av søknaden før MRP. Utenom dette er resten av denne prosedyren lik MRP, altså prinsippene er like for DCP og MRP ved at et land er RMS og de andre landene er CMS (20). DCP kan også benyttes for alle legemidler, unntatt de som det er obligatorisk for å følge den sentrale prosedyren (2).

1.5.5 Nasjonal prosedyre

Nasjonal prosedyre er den fjerde måten det kan søkes om MT. Denne prosedyren brukes om legemiddelprodusenten bare ønsker MT i et land i EØS området (20). Ved å bruke nasjonal prosedyre blir søknaden behandlet i det ene landet uten samarbeid med andre EØS land og derfor gjelder den nasjonale markedsføringstillatelsen bare i det ene landet. Dette forutsetter at det ikke er obligatorisk å bruke den sentrale prosedyren (2). I tillegg må legemiddelet ikke ha fått MT i andre land i EU/EØS hvis det skal kunne søkes via denne prosedyren. Har legemiddelet fått MT i et annet land må MRP brukes for å få MT i andre EØS-land. Søknaden må heller ikke sendes til flere land samtidig, hvis dette blir gjort må DCP benyttes (2).

1.6 Søknad for markedsføringstillatelse

1.6.1 Hvilken dokumentasjon må søknaden inneholde?

Dokumentasjonen som støtter en søknad er som regel sortert i fem moduler som har blitt utformet i henhold til Common Technical Document formatet (CTD). Modul 1 inneholder administrative og faglige opplysninger (2). Her inngår det opplysninger som legemiddelets navn og alle innholdsstoffene i legemiddelet. I tillegg inngår det søknadsskjema, produktinformasjon, opplysninger om ekspertene, miljørisikovurdering, informasjon om markedseksklusivitet, legemiddelovervåking og informasjon i forhold til klinisk legemiddelutprøving (2). Modul 2 inneholder oversikter og sammendrag av modul 3, 4 og 5. Kvalitetsdokumentasjon (modul 3) inneholder dokumentasjon av fremstillingen av virkestoffet og av det bruksferdige legemiddelet. Modul 4 inneholder preklinisk dokumentasjon, mens modul 5 inneholder klinisk dokumentasjon (2)

1.6.2 Kvalitetsdokumentasjon

Ved søknad om MT for generiske legemidler er kvalitetsdokumentasjonen viktigst. Her kan generiske legemidler støtte seg til preklinisk og klinisk dokumentasjon fra originalproduktet, mens kvalitetsdokumentasjonen må vurderes selvstendig som om det er et nytt legemiddel (2). I kvalitetsdokumentasjonen skal det tas med detaljerte opplysninger om utgangsmateriale og

råvarer som har blitt brukt i utviklingen og produksjon av både virkestoff og ferdig legemiddel, inkludert hvilke hjelpestoffer som har blitt brukt (2). Informasjonen skal være så detaljert at de som vurderer søknaden, er sikker på at prosessen er under kontroll ved å se på variasjonen i produksjonsbetingelser som tillates innenfor beskrivelsen.

Dokumentasjonskravene er delt inn etter virkestoff og ferdig legemiddel (2).

For virkestoff skal det dokumenteres at det har blitt gjort kontroll av virkestoffet ved tre batcher for kjemiske stoffer. Under syntesen av virkestoffet brukes det ofte helseskadelige reagenser og løsemidler, derfor skal det sikres at rester renses vekk under syntesen. Det er også krav om detaljert beskrivelse av emballasjen og holdbarheten for virkestoffet (2). Emballasje skal være egnet for beskyttelse og gi god stabilitet (2). Eksempler på hva emballasjen skal beskytte mot kan være lys, fuktighet og oksygen.

For det ferdige legemiddelet skal det tas med beskrivelse av legemidlets sammensetning, farmasøytisk utvikling og selve fremstillingsprosessen. Alle disse tre beskrivelsene inngår i valgt legemiddelformulering, kontroll av hjelpestoffer og det ferdige legemiddelet. I tillegg inngår referansestandarder, beskrivelse av emballasje og ikke minst holdbarheten av det ferdige legemiddelet (2).

1.6.3 Preklinisk dokumentasjon

Hensikten med preklinisk dokumentasjon (modul 4) er å undersøke giftigheten av et legemiddel. Før et legemiddel kan prøves ut på mennesker må det prøves ut på dyr. Testing på dyr gir informasjon om virkestoffets fysiologiske, farmakologiske og toksiske egenskaper(2). Det blir utført farmakologisk forskning på cellelinjer og i dyremodeller som er egnet til å vise tilsvarende farmakokinetikk som mennesker. Enkelte ganger oppdages det uønskede effekter i dyremodellen som må følges opp når det gjøres kliniske studier på mennesker som for eksempel leverpåvirkning (2).

Ved å gjøre dyrestudier er det mulig å finne ut om toksisitet siden de farmakologiske og toksikologiske effektene medieres via mange av de samme biologiske mekanismene i ulike arter, men derimot kan kvalitative/kvantitative forskjeller oppstå mellom arter eller individer (2). For å se en kvantitativ sammenheng mellom dose og respons i en populasjon brukes det store doser i dyrestudier. Om dosen økes, økes antall individer i populasjonen som svarer med en definert effekt(2). Ved å se på virkestoffets toksikologiske profil kan det også identifiseres hvilket organ som påvirkes, om de toksiske effektene er reversible og finne ut hva denne toksisiteten forårsakes av. Det kan også beregnes sikkerhetsmargarin og forutse mulige

bivirkninger fordi i en slik studie bestemmes dose og plasmanivået hvor uønskede effekter oppstår (2).

1.6.4 Klinisk dokumentasjon

Klinisk dokumentasjon (modul 5) er delt inn i biofarmasi, farmakokinetikk, farmakodynamikk og klinisk effekt og sikkerhet. Formålet med klinisk dokumentasjon er å få resultater på hvordan et legemiddel virker på mennesker (2).

Under biofarmasi skal det legges ved resultater for blant annet biotilgjengelighet (2).

Biotilgjengelighet er hastighet og graden av aktiv ingrediens som blir absorbert fra legemiddelet og videre blir tilgjengelig systemisk i plasma (22). Det skal også legges ved resultater fra sammenlignende studier på biotilgjengelighet og bioekvivalens (BE) (2).

Videre under farmakokinetikk delen skal det legges ved resultater fra studier på humant biologisk materiale slik at det kan vurderes plasmaproteinbinding, hepatisk metabolisme og interaksjoner (2). For å vurdere absorpsjon, fordeling, metabolisme og utskillelse av et legemiddel blir disse parameterne i farmakokinetikk utført på både friske frivillige og pasienter. I tillegg er det viktig å utføre studier som viser populasjonsrelatert farmakokinetikk som for eksempel på eldre pasienter og pasienter med nedsatt leverfunksjon (2). Videre skal det diskuteres hvilken betydning resultatene har for risikogrupper og eventuelle forskjeller i farmakokinetikk mellom dyrestudier og klinisk utprøving. Dette for å sikre at konklusjoner fra dyr til mennesker kan overføres (2).

Under farmakodynamikk delen skal det legges ved resultater fra studier med friske frivillige og pasienter. Resultatene fra studiene skal vise farmakodynamisk virkning i forhold til påvist effekt. Det skal også legges ved studier fra dose-responsstudier som danner grunnlaget for dosevalget videre. Samtidig skal det vises til at farmakodynamiske interaksjoner har blitt undersøkt (2).

I delen om klinisk effekt og sikkerhet skal det legges ved resultater fra kontrollerte kliniske studier. I kontrollerte kliniske studier skal det vises til at det nye legemiddelet har blitt prøvd ut mot placebo og/eller gjeldende kjent terapi (2). Enkelte ganger er det mest relevant å sammenligne det nye legemiddelet med et eksisterende legemiddel som brukes for samme lidelse. For eksempel en ny blodtrykksmedisin skal sammenlignes med en allerede eksisterende blodtrykksmedisin. Klinisk dokumentasjon inneholder informasjonen om de kliniske studier for å kunne dokumentere legemidlets effekt og sikkerhet (2).

I den kliniske dokumentasjonen skal det oppgis hvor mange pasienter som har vært med i studiene og at alle krav til GCP har blitt overholdt. I tillegg skal det vises til at det har blitt hentet inn tillatelse hos den nasjonale legemiddelmyndigheten i det landet utprøvingen har blitt gjort før oppstart (2).

1.6.4.1 De kliniske studiene

De kliniske studiene deles inn i fire faser. I den første fasen (human farmakologi) er antall personer 8 til 20 og som regel er dette enkeltdose studier hvor legemiddelet blir testet på mennesker ved å gi en startdose ut ifra dyrestudier og eventuell øke dosen gradvis (2, 23). Formålet med denne studien er å kunne vurdere legemidlets sikkerhet og toleranse, toksisitet og farmakokinetikk. Dette gjøres ved å bestemme den høyeste dosen som er tolererbar og den dosen som gir best mulig klinisk effekt (2, 23). Resultatet av fase 1 studier er derfor den første indikasjonen på mulig terapeutisk verdi. Denne fasen av studien er åpen uten kontrollgruppe med annen behandling (2).

I fase 2 utføres det studier som er kontrollerte og randomiserte og helst dobbeltblinde studier (2, 23). Randomisert er en tilfeldig utvelgelse som avgjør hvilken behandling den enkelte pasienten får og ved dobbeltblinde studier vet verken lege eller pasient hvilken behandling som blir gitt. En studie er dobbeltblind for å hindre at personlige oppfatninger påvirker resultatet (2, 23). Behandlingen som vurderes skal kunne sammenlignes med standardbehandling eller placebo. Dette for å få resultater som er vitenskapelig holdbare. Antall deltakere i fase to studier er mellom 20 og 100 personer. Fase to er terapeutisk utforskende og formålet er å finne den riktige dosen og nødvendig behandlingsvarighet. I tillegg til dette er formålet å undersøke den terapeutiske effekten hos den aktuelle pasientgruppen (2).

Fase 3 studier er terapeutisk bekreftende studier (23). Disse studiene skal bekrefte sikkerhet og effekt av legemidlet for den aktuelle sykdommen og den aktuelle pasientgruppen. Antall personer i fase tre er mellom hundre og mange tusen (2).

Videre i fase 4 forskes det videre på legemiddelet etter at det har blitt markedsført. Det blir sett på nytte/risiko forholdet ved vanlig bruk av terapeutisk verdi (23).

1.7 Patent og andre måter å beskytte originalproduktet.

Produsenten for det generiske legemiddelet kan bare utvikle et legemiddel for MT når originalproduktet ikke har dokumentbeskyttelse, markedsbeskyttelse og/ eller patent

beskyttelse lenger (24). Dette er helt nødvendig for å legge forholdene til rette for utvikling av nye legemidler slik at produsenten kan ha en fortjeneste på investeringen som er blitt gjort for å utvikle et nytt legemiddel (2).

1.7.1 Dokumentbeskyttelse

Alle originalprodukter har dokumentbeskyttelse. Dokumentbeskyttelse regnes fra originalproduktet fikk første MT i EØS (25). Om produsenten bare velger å markedsføre legemiddelet i et land, begynner dokumentbeskyttelsen i alle landene. Etter at det har blitt gitt MT søkes det ofte om MT for flere nye styrker, legemiddelformer og administrasjonsformer, men det er ingen ekstra dokumentbeskyttelse for dette (2). Dokumentbeskyttelsen for originalproduktet er ti år hvis det har blitt søkt ved den nasjonale prosedyren og åtte år hvis det har blitt søkt ved den sentrale prosedyren (det har vært endringer i regelverket de siste ti årene) (2). Først når dokumentbeskyttelsen utløper kan en produsent søke om MT for et generisk legemiddel basert på dokumentasjonen for originalproduktet (2).

1.7.2 Markedsbeskyttelse

I tillegg til dokumentbeskyttelse finnes det markedsbeskyttelse. Markedsbeskyttelse definerer det tidligste tidspunktet en MT for et generisk legemiddel kan brukes til å plassere legemiddelet på markedet, altså generisk konkurranse (25). Hvor lenge en markedsbeskyttelse varer for originalproduktet, varierer ut ifra når første søknaden om MT ble sendt inn og hvilken prosedyre ble brukt, slik som dokumentbeskyttelse. Det er også mulig å søke om forlengelse av markedsbeskyttelse som gjør at det tar lenger tid før en generisk legemiddelprodusent kan plassere legemiddelet sitt på markedet (2).

1.7.3 Patentbeskyttelse

Patentbeskyttelse er en tredje form for beskyttelse. Et legemiddel kan ikke plasseres på markedet om originalproduktet har patentbeskyttelse. Derfor må en produsent av et generisk legemiddel vente med å markedsføre sitt legemiddel med samme indikasjon (24). Derimot kan et generisk legemiddel bli markedsført for de indikasjonene som ikke har patentbeskyttelse (24). Det kan også søkes om patent for virkestoffet, fremstillingsmåten til virkestoffet, medisinsk preparat, annen indikasjon eller formulering (25). Patentperioden er som regel på 20 år, men ofte blir patentsøknaden sendt inn på et tidlig stadium av utviklingen. Derfor kan det være kort eller ingen tid igjen av patentbeskyttelsen når legemiddelet endelig får MT (2).

1.8 Generisk legemidler

1.8.1 Hva er et generisk legemiddel og hva inneholder et generisk legemiddel?

Et generisk legemiddel er definert som «*et legemiddel som har samme kvalitative og kvantitative sammensetning av virkestoff og samme legemiddelform som referanselegemiddelet, der bioekvivalensen med referanselegemiddelet er påvist i relevante biotilgjengelighetstudier*» (26). I retningslinje for bioekvivalens står det at forskjellige salter, estere, etere, isomer, blanding av isomer, komplekser og derivater av et virkestoff er godkjent for å være samme aktiv virkestoff med mindre det er signifikante forskjeller i egenskaper knyttet til sikkerhet og effekt (26). Den kjemiske sammensetningen kan altså være forskjellig fra originalproduktet når det aktive stoffet har ulik form (27). Derfor et legemiddel som inneholder samme virkestoff i samme mengde og inntas på samme måte til behandling av samme sykdom (24) (uavhengig om det er tablett eller kapsel) er et generisk legemiddel (2).

Ut ifra definisjonen om et generisk legemiddel er det mulig å se at det ikke har blitt nevnt noe om hjelpestoffene som blir brukt. Hjelpestoffer som brukes i det generiske legemiddelet kan derfor være forskjellig fra originalproduktet så lenge effekten av produktet er den samme som originalproduktet og hjelpestoffene er i samme forhold til virkestoffet (27, 28). Dermed kan hver produsent velge sin egen sammensetning, formen på tablettene blir bestemt av hvilket utstyr fabrikken har og hva produsenten tror at pasientene foretrekker av form og farge (29, 30). Selv om preparatene er likeverdige kan det ikke utelukkes bivirkninger på grunn av hjelpestoffer fordi hjelpestoffer kan forandre absorpsjon, kinetikk og biologisk oppførsel av en legemiddelformulering (31).

I tillegg er navnet på det generiske legemiddelet forskjellig fra originalproduktet (24). Den kvantitative sammenligningen er normalt ikke offentlig og dermed er det umulig for generiske legemiddelprodusenter å følge denne, selv om det står beskrevet i preparatomtalen og pakningsvedlegg hvilke hjelpestoffer som inngår (2).

Ofte er generiske legemidler saltformer av originalproduktet. Dette brukes som en strategi for å ha legemiddelet klart før patenttiden går ut (30, 32). Ulike produsenter kan også ha ulike saltformer av virkestoffet avhengig av hvilke underleverandører produsenten velger. Forskjellige saltformer kan ha forskjeller i egenskaper blant annet oppløsningshastighet og løselighet (32). Om et salt av et legemiddel løser seg raskt, mens et annet salt løser seg sakte kan formulering hjelpe til slik at det andre legemiddelet også løser seg opp fort. Ulike

leverandører av virkestoff kan ha ulike synteseveier, og dermed ulike nivåer av urenheter (30).

Et eksempel på en slik studie er studien som ble gjort av Verbeeck et al. I denne studien ble det sett på virkestoffet amlodipin hvor saltet amlodipin besilat er originalproduktet, mens amlodipin maleat er det generiske legemiddelet (32). Da produsenten for originalproduktet skulle markedsføre Norvasc (amlodipin besilat), ble det funnet toksiske resultater av saltformen maleat og derfor ble amlodipin besilat markedsført istedenfor (32). Senere når et generisk legemiddel ble utviklet ble saltformen amlodipin maleat godkjent for markedsføring. Dette ble godkjent selv om resultatene ved en BE- studie ikke lå innenfor intervallet 80-125 % med 90 % konfidensintervall, men et bredere intervall på 75-133 % som er angitt i retningslinjen fra EMA (30). Bredere intervall for å fastslå bioekvivalens kan settes for virkestoffer som klassifiseres som «highly variable drugs» (30). Dette er legemidler som viser stor variabilitet i absorpsjon også for hver enkelt person selv om det brukes samme preparat.

1.8.2 Hvordan søkes markedsføringstillatelse for et generisk legemiddel?

Ved søknad om MT for generiske legemidler behøves det ikke å legge ved dokumentasjon om toksikologi, farmakologi eller full klinisk dokumentasjon. Dette fordi det allerede finnes et originalprodukt på markedet hvor det har blitt gjennomført slike studier for virkestoffet (2). Samtidig ville det være uetisk å inkludere forsøksdyr og mennesker i studier hvor resultatene allerede foreligger. Hvis det hadde vært krav om å legge ved hele dokumentasjonen ved hvert eneste legemiddel, ville konkurransemulighetene være redusert og i tillegg kostbart å utarbeide hele dokumentasjonen fra begynnelsen av (2).

I søknaden for det generiske legemiddelet skal det dokumenteres at det generiske legemiddelet er lik originalproduktet. Originalproduktet kan heller ikke være dokument eller patentbeskyttet hvis det skal kunne søkes om MT for et generisk legemiddel. Det er heller ikke mulig å søke om MT ved å vise til dokumentasjon for et annet generisk legemiddel men bare til dokumentasjon for originalproduktet (2). Det generiske legemiddelet må ha samme nytte/risiko forhold uten alvorlige bivirkninger ved normal bruk. Altså er det bare dokumentasjonskravene som er forskjellig for MT av et generisk legemiddel og et nytt legemiddel. Dette fordi legemiddelmyndighetene allerede har vurdert nytte/risiko forholdet for originalproduktet og derfor blir det generiske legemiddelet godkjent opp mot denne vurderingen (2).

1.8.3 Hvordan blir et generisk legemiddel autorisert?

For at et generisk legemiddel skal bli godkjent må det vises til at BE-studier (se avsnitt 1.11.1) har blitt gjennomført ved søknad om MT. Når en produsent søker om MT for et nytt virkestoff vises det til dokumentasjon fra studier som har blitt gjort i både friske frivillige og i pasienter som er målgruppen for legemiddelet når det gjelder farmakokinetikk, effekt og toleranse (28), mens det ved søknad om generisk legemiddel bare blir gjort BE- studie i et mindre antall friske personer (28).

Et generisk legemiddel er altså et legemiddel som er bioekvivalent med originalprodukt. To legemidler er bioekvivalente om de har samme virkestoff og inntak av samme mengde gir klinisk effekt. Normalt vises dette ved å sammenligne plasmakonsentrasjonsprofiler (24). Dermed må begge legemidlene ha lik biotilgjengelighet etter inntak av samme dose. Eventuelle avvik mellom generisk legemiddel og originalprodukt må være innenfor gitte grenser som er definert på forhånd i retningslinje for . For preparater som virker lokalt kan det ikke brukes plasmaprofiler for å demonstrere at de har lik klinisk effekt (24).

1.8.4 Hvorfor vil man ha generiske legemidler?

Generika er hjemlet i EUs direktiv og derfor er det ønske om å få til generisk bytte hvor det er mulig (2). Hovedhensikten med et generisk legemiddel er å redusere kostnader i legemiddelbudsjett og spare staten for penger (27, 33-35). I tillegg fører generisk konkurranse til høyere avanse for apotek og kunden får muligheten til å kjøpe det generiske legemiddelet for en rimeligere pris (34). De generiske legemidlene er godt regulert og det har blitt utviklet retningslinjer av EMA hvor det har blitt beskrevet vilkår og betingelser som må være oppfylt før et generisk legemiddel kan bli godkjent (24).

1.8.5 Når kom generisk konkurranse til markedet i Norge?

I 2001 ble det gjort flere endringer i lovverket som gjelder salg av legemidler. Endringer som ble gjort gjorde det mulig å utføre generisk bytte i apotek (34-37). I andre land ble generisk konkurranse innført tidligere (38).

Helt frem til 2001 var det helsemyndighetene som bestemte hvor mange apotek som skulle bli opprettet og plasseringen av disse. Helsemyndighetene bestemte også om et apotek skulle være et filialapotek eller ikke (1). Det gamle systemet var basert på privilegiesystemet som falt bort ved ny apoteklov i 2001. Før den nye loven kom var det apotekeren som var ansvarlig for all virksomhet og kunne selv bestemme personalets størrelse, lønn, lokaler, vareutvalg (unntak av leveringsplikt for legemidler) og faglige aktiviteter (1). Dette ble endret

da den nye apotekloven i 2001 gjorde det mulig for firmaer å eie apotek, kjededannelse ble tillatt og hvem som helst kunne få eierkonsesjon utenom lege og legemiddelprodusenter (35). Formålet med den nye apotekloven er blant annet å sikre økt tilgjengelighet, lengre åpningstider, økt konkurranse, bedre kundeservice, bedre utnyttelse av faglig kompetanse og økt bruk av ny teknologi (1).

Med den nye apotekloven ble også paragrafen for generisk bytte i apotekloven endret, hvilket gjorde at generisk bytte kunne utføres i apotek (35, 39). Før den gamle apotekloven ble endret stod det i paragraf § 6-6 i apotekloven fra 1998 at *«bytte kan ikke skje i strid med rekvirentens eller kundens uttrykkelige ønske. Apoteket skal meddele rekvirenten om at slikt bytte er foretatt»*. Med den nye apotekloven i 2001 ble det endret til *«Slikt bytte kan ikke skje i strid med rekvirentens eller kundens uttrykkelige ønske. Dersom rekvirenten ber om det, skal apoteket meddele rekvirenten om at slikt bytte er foretatt»*(39). Endringen i apotekloven gjorde det mulig for apotekene å gjøre generisk bytte uten å si ifra til legen hver gang et bytte ble gjort. Generisk bytte ble derfor innført i 2001.

1.8.6 Hvilke utfordringer er knyttet til generiske legemidler?

Helt siden generiske legemidler kom på legemiddelmarkedet har det blitt gjort studier på disse legemidlene (38). Det har blitt sett at det er utfordringer knyttet til bytte fra originalprodukt til generisk legemiddel som pasienten selv opplever (34, 35, 40). Det er flere studier som viser at uansett hvilket legemiddel det snakkes om, er det ofte de samme meninger om generiske legemidler som går igjen (38).

En kjent grunn til at pasienter takker nei til generiske legemidler, er at de ikke får informasjon om generisk bytte hos legen (34, 35). De fleste får ikke informasjon fra legen, men på apoteket ved henting av medisiner. Generisk bytte er bytte fra et legemiddel til et nytt og billigere legemiddel (41). Pasientene mener også at de hadde vært mer sikker på generisk bytte hvis legen hadde informert dem om generisk bytte eller skrevet ut generiske legemidler på resept (35). Derfor er fleste personer kritiske til generiske legemidler ved henting av medisin. Dette var mest sannsynlig et større problem da generiske legemidler kom på legemiddelmarkedet i 2001. Nå er de fleste kjent med generiske legemidler, men til tross for dette forårsaker fremdeles nye legemidler usikkerhet og mange spørsmål fra pasientene.

En annen utfordring er at mennesker ofte tenker at det dyreste legemiddelet er det beste (34). Ved bytte er pasientene ofte bekymret og nervøs for å bruke det generiske legemiddelet. De er redd for å få dårlig effekt og nye bivirkninger (34, 35). I tillegg blir ikke medisinen hentet av

personen som skal bruke legemidlet, men av noen andre som kan skape forvirring hos pasienten som skal bruke legemidlet (34).

Hvis pasienten velger å bytte til det generiske legemiddelet, kan pasienten bli nervøs og forvirret (33, 35) av at det står et annet navn på pakningen og at formen og farge er forskjellig fra det de er vant til (34, 35). Kommunikasjon er derfor en viktig faktor for riktig legemiddelbruk (34). Ved å sikre god kommunikasjon kan det unngås flere feil og derfor hjelpe pasienten med å følge seg trygg. Pasienten er da også klar over at det generiske legemiddelet er likt originalproduktet og at det har blitt vist at disse er bioekvivalente. Ved god kommunikasjon kan det også unngås at pasienten tar dobbel dose av legemiddelet eller blir forvirret (34). Dette sikrer også etterlevelse (42). Samtidig har det blitt vist i studien gjort av Wjik et al. at det å lære kunder om generisk bytte fører til at pasienten sier ja til generisk bytte oftere (33).

Ved generisk bytte må det spesielt tenkes på de blinde eller de som har lite utdanning (37). Å gjenkjenne legemidlene etter generisk bytte kan være ekstra utfordrende for disse pasientgrupper (34). Det har blitt vist i studier at mange første generasjons innvandrere ikke er utdannet og ikke kan snakke norsk. Derfor når det skal hentes et legemiddel fra apotek og blir spurt om generisk bytte er de fleste skeptiske, mens andre sier bare ja til alt fordi de ikke klarer å kommunisere med farmasøyten. En årsak til skepsisen deres kan være hvordan de selv har opplevd generiske legemidler tidligere. Et eksempel på dette er pakistanske førstegenerasjons innvandrere som mener at billige legemidler er forfalskede legemidler. Dermed vil dette føre til dårlig etterlevelse (34).

En annen grunn til dårlig etterlevelse av legemidler er hvis pasientene bruker mange medisiner og henter medisinene sine fra forskjellige apotek. Ved henting av medisiner fra forskjellige apotek kan det oppleves å få samme medisin fra forskjellige produsenter (35). Dette fordi hver apotekkjede har ulike avtaler med produsentene. Et annet problem ved henting av medisiner på forskjellige apotek ville tidligere ha ført til at apotekene ikke hadde oversikten over alle legemidlene som brukes. Nå er dette problemet løst ved at det nye e-reseptsystemet har blitt innført. Alle apotek har oversikten over hvilke legemidler en pasient bruker og har resept på. Et problem som fortsatt oppstår er når resepten forsvinner fra e-reseptdatabasen etter siste gangs ekspedisjon.

«Medisinferie» er et vanlig fenomen blant folk som tar medisiner. Dette kan være grunnet bivirkninger, reise, går tom for medisin, vanskelig å holde oversikten når de får et generisk

legemiddel osv. Andre grunner kan være dårlig syn eller at de som bruker legemidlene ikke er så utdannet og stoler på det de har hørt fra folk før. Det har også blitt sett at de som var utdannet var mer villige til å bytte (34).

En annen utfordring er at generisk bytte gjøres for å minke kostnader som nevnt tidligere, men ved bivirkninger og økt risiko for anfall og sykehusinnleggelse gir det økte kostnader. Derfor blir heller ikke generisk bytte lønnsomt for denne gruppen av legemidler (31).

En studie som ble gjort blant sykepleiere i 2010 i Norge viser hvordan sykepleiere håndterer generisk bytte. Generisk bytte ble innført i 2008 på sykehus for å minke kostnader, men samtidig kan medikasjonsfeil føre til økte kostnader. Studien viser at sykepleierne føler at de har måttet ta over ansvaret for å bytte fra det legemiddelet legen skriver til et generisk legemiddel (36). Det er egentlig legen som skal skrive et legemiddel som er i samsvar med listen over byttbare legemidler, men fordi legen ikke overholder dette må sykepleierne håndtere bytte. Mange feil kunne ha blitt unngått om legene forskrev i samsvar med listene. Sykepleierne har som regel fått lite eller ingen opplæring og har lite farmakologisk kompetanse (36). Samtidig blir også sykepleiere forvirret av forskjellige navn på legemidlene og mange generiske legemidler. Sykepleierne som ble intervjuet sa at de aldri spurte legene om gjennomførbarheten av bytte og at en annen sykepleier ofte ble spurt om det var noe uklart (36).

I tillegg mente sykepleierne at generisk bytte var tidskrevende og hindret dem fra å gjøre andre viktige oppgaver. De vanligste feil som ble oppdaget var feil formulering, feil dose, feil administrasjonsmåte eller at en dose ikke ble tatt. Enkelte sykepleiere ble så opptatte av å finne det riktige virkestoffet at det ble glemt hvilken formulering og hvilken dose som skulle gis. Det ble konkludert i studien at elektroniske søknader og flerdose kan være en måte å hindre feil på (36).

1.8.7 Generelle bekymringer knyttet til generisk bytte.

Generelle bekymringer som er knyttet til generisk bytte er ofte knyttet til hvert enkelt individ. Enkelte liker ikke å bytte fordi de foretrekker å ha en avlang tablett istedenfor en oval tablett. Dette fordi det blir enklere å svelge. Mens andre liker firkantet og ikke oval tablett (35). I tillegg liker enkelte at tablettene er drasjert slik at det blir enklere å svelge og for å unngå den vonde smaken av tablettene. Det er også mange som foretrekker små tabletter istedenfor store tabletter (37).

En annen generell årsak til at enkelte pasienter ikke ville bytte er at de fleste liker blisterpakning hvor det er mulig å se igjennom blister pakningen. Mens andre pasienter ikke liker blisterpakninger fordi de er vanskelige å håndtere (35).

I tillegg kan laktose og gluten i tableter føre til problemer hos mennesker som har laktoseintoleranse og glutenintoleranse. Dette fordi det kan gi en signifikant effekt på tarmbevegelse og absorpsjon. Derfor bør ikke tableter inneholde hjelpestoffer som fører til allergi (28).

1.8.8 Hvilken rolle spiller apotekene med å selge generiske legemidler?

Det finnes både reseptfrie og reseptpliktige legemidler. En maksimalpris settes for reseptpliktige legemidler til mennesker før de blir markedsført for å unngå for høye priser på legemidler. Den maksimale prisen kan bli justert ved en prisjustering. Det blir fastsatt både maksimal innkjøpspris (AIP) og maksimal utgangspris (AUP) (2, 43). AIP er den høyeste prisen en grossist kan selge et legemiddel for til apotek, mens AUP er den høyeste prisen apoteket kan selge et legemiddel for til kunden. AIP fastsettes etter gjennomsnittet av de tre laveste markedsprisene blant ni EØS-land (2, 43). I tillegg kan det tas hensyn til prisen for et annet legemiddel som finnes på markedet med samme virkestoff. Maksimal AUP blir bestemt ved at det til AIP blir lagt den maksimale avansen og merverdiavgift. Avansen blir fastsatt av Statens legemiddelverk (2, 43).

I og med at det ikke er felles regler om prisregulering i EØS området, bestemmer EØS landene selv hvordan de vil regulere prisene på legemidler og bruke de nasjonale helsebudsjettene. Reglene for maksimalprisen er ikke til hinder for at legemidlene selges til en lavere pris og det er ikke alltid at apoteket kan selge legemiddelet til maksimalprisen (2). Delingsmodellen krever at legemiddelet selges til en lavere pris om legemiddelet har blitt kjøpt inn til en lavere pris enn maksimal AIP. Dette blir gjort for å sikre at kunden også får del i rabatten apoteket får ved å kjøpe legemiddelet til en redusert pris (2).

1.8.9 Litteratur knyttet til problemer med generisk bytte

Selv om flere av studiene viser at generisk bytte ikke er grunnen til manglende etterlevelse, er ikke studiene nok til å gi et helhetlig grunnlag. En svakhet ved en studie kan blant annet være for lite informasjon, bare brukt en database, for lite antall pasienter etc. For eksempel en studie som ble gjort på antihypertensive legemidler viste at etterlevelse i generisk bytte ikke var mindre i gruppen med generisk bytte enn gruppen uten generisk bytte, men svakheten ved

denne studien var at informasjonen bare ble samlet fra en reseptbase. Selv om et legemiddel blir hentet på resept fra apoteket, er det ikke sikkert at legemiddelet blir brukt (33).

I tillegg har det blitt gjort flere studier på epilepsi medisiner. I disse studiene menes det at selv små forskjeller kan gi stor forskjell i effekten som oppnås (31, 44, 45). Om effekten ikke er tilfredsstillende fører det til flere anfall som igjen fører til forverret helsetilstand med økte kostnader (44). De fleste epilepsi medisiner har smalt terapeutisk vindu. Det har blitt sett i ulike studier om generisk bytte ved epilepsi fører til dårligere anfallskontroll (31, 44, 45). Doseringen er veldig individuell og derfor byttes det som regel ikke hvis pasienten har stabil anfallskontroll og lite bivirkninger. Dette fordi et enkelt anfall kan være livstruende (45). Små fluktuasjoner eller graden av absorpsjon som er tillatt i BE-definisjon kan føre til tap av anfallskontroll eller toksisitet. Det har også blitt sett at de som opplever bivirkninger, blir kvitt bivirkninger ved å bytte tilbake til originalproduktet (45).

En annen studie som har blitt gjort på Fosamax og generiske legemidler av denne viser at det ble utført tester for henfall og oppløsningshastighetsprofil. Resultatet for henfallstid viste at de generiske legemidlene var ganske forskjellige fra originalproduktet. Enkelte hadde saktere henfallstid mens andre hadde raskere henfallstid. For det ene generiske legemiddelet av Fosamax ble det gjort en oppløsningshastighetstest hvor profilen for denne ble sammenlignet med oppløsningshastighetsprofilen for Fosamax. Profilene for oppløsningshastighet viste at mer enn 90 % av Fosamax ble oppløst i løpet av 5 minutter, mens 80 % av det generiske legemidlet ble oppløst i løpet av 20 minutter (46). Forfatterne påstår videre at forskjeller i henfallstid og oppløsningshastighet kan gi viktige forskjeller i biotilgjengelighet og farmakokinetikk og dermed klinisk effekt og sikkerhet.

1.9 Trinnpris

1.9.1 Hva er trinnpris

Trinnpris ble innført i 2005 i Norge og er et tiltak for å redusere legemiddelkostnader for folketrygden og pasienter (47). Trinnprissystemet brukes for å redusere høye priser automatisk for originalprodukter med patentbeskyttelse når det kommer et generisk legemiddel og det blir stabil generisk konkurranse. Trinnpris blir fastsatt når originalproduktet har fått stabil generisk konkurranse fra minst et generisk legemiddel. Trinnpris er det maksimale beløpet folketrygden refunderer (48).

Ved trinnprismodellen er det en regulering i AUP, mens trinnprisens prosentvise kutt gjøres i AIP for originalproduktet. Det blir gjort prosentvise kutt i to til tre trinn. Første priskutt gjøres når det generiske legemiddelet kommer på markedet, mens andre og tredje priskutt gjøres henholdsvis etter 6 måneder og tidligst etter 12 måneder (47). Dette blir gjort basert på om omsetningen til originalproduktet var under eller over 100 millioner i løpet av en 12 måneders periode før generisk bytte ble innført for legemiddelet (47).

Norske apotek er av myndighetene forpliktet til å tilby det generiske legemiddelet med mindre prisforskjellen er uvesentlig (21, 34, 35). Apotekene er forpliktet til å tilby kundene minst en liten og en stor pakning i hver byttegruppe til trinnpris ved å lagerstyre dette (21, 48).

Trinnpris gjør det også mulig at apoteket kan levere ut et annet legemiddel med samme virkestoff enn det legen har forskrevet. Dette kan bare gjøres hvis både kunde og rekvirent er enige om å bytte til et generisk legemiddel. Hvis legen har reservert seg mot bytte refunderer folketrygden legemiddelets pris fullt ut, uavhengig av trinnpris (21). Hvis det derimot er pasienten som ikke vil bytte er folketrygdens refusjon begrenset til trinnpris. Derfor må pasienten betale mellomlegget mellom faktisk utsalgspris og trinnpris som ikke blir en del av frikortbeløpet. Apoteket skal alltid kunne levere minst et legemiddel til en utsalgspris lik trinnpris innenfor hver byttegruppe (21, 47).

1.10 Byttelisten

1.10.1 Hva er byttelisten?

Et legemiddel som har trinnpris står på byttelisten (2), men byttelisten inneholder også flere andre legemidler enn de som er med i trinnprissystemet (48). Det er de nasjonale myndighetene som avgjør hvilke generiske legemidler som settes på byttelisten (40).

Byttelisten inneholder oversikt over legemidler som er byttbare, dette medfører at apoteket har mulighet til å gjennomføre bytte uten å kontakte legen. Byttelisten blir oppdatert to ganger i måneden og det er Statens legemiddelverk som har ansvaret for byttelisten (49). Bare legemidler som er bioekvivalente (50), har MT og patentbeskyttelse opphørt kommer på byttelisten (48). I tillegg må legemidler som byttes ha like styrker, nesten tilsvarende pakningsstørrelse og samme legemiddelform (50).

En annet aspekt ved det generiske legemiddelmarkedet er at ikke alle generiske legemidler er oppført som byttbare på byttelisten. Dette fordi et generisk legemiddel må oppfylle flere krav for at det skal bli oppført på byttelisten (50). Ved byttbarhet vurderes det også at legemidlene er medisinsk likeverdige (50), for eksempel ved å se på om pasientgruppen vil takle bytte bra

eller at det er ulik bruksanvisning på generika, hvor den ene skal tas med mat mens den andre skal tas uten mat e.l. Som regel kommer det en topp av bivirkning meldinger når et legemiddel kommer på byttelisten. Når legemiddelet har vært en stund på markedet, flater bivirkningsmeldinger ut.

Det er noen legemiddelgrupper der det ikke gjøres generisk bytte. Det gjelder spesielt de med smalt terapeutisk vindu (31). Det er allikevel fullt mulig å gjøre BE-studier på disse legemiddelgrupper og dermed dokumentere effekten av nye generika. Slike legemiddelgrupper er underlagt begrenset bytte. Begrenset bytte er at pasienten skal fortsette med det produktet som behandlingen har blitt startet med (49). Ved begrenset bytte kan det bare byttes ved oppstart. Om pasienten velger å bytte til det generiske legemiddelet er det ikke mulig å bytte tilbake uten å kontakte legen først og få legens tillatelse til å bytte (49). Dette fordi bytte mellom ulike generika kan gi en liten endring i konsentrasjon som kan føre til forandringer i farmakodynamisk respons, for eksempel for en epilepsi pasient (28, 45).

1.11 Bioekvivalens

1.11.1 Hva er bioekvivalensstudie?

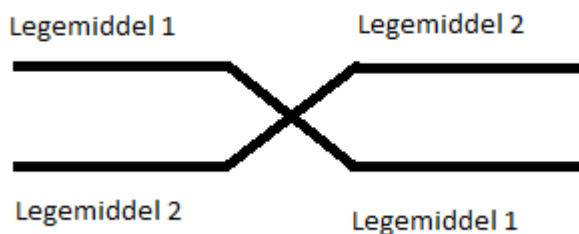
En BE-studie blir brukt for å vurdere om det generiske legemiddelet har lik biotilgjengelighet som originalproduktet (24). To preparater er bioekvivalente om de har samme aktiv virkestoff og lik biotilgjengelighet slik at effekt og sikkerhet er den samme (24, 33, 50). BE-studier gjøres ofte for den største styrken om det ikke er farlig å gi denne styrken til friske frivillige personer. Hvis det vises at legemiddelet har lineær farmakokinetikk kan en BE-studie bli gjort på en styrke gjelde for flere styrker(24).

En BE-studie er normalt randomisert, dobbeltblind, enkeltdose og cross-over studie (24). Når en studie er randomisert blir pasientene tilfeldig plassert i behandlingsgruppe eller kontrollgruppe ut ifra en forhåndsbestemt liste, hvor resultatene blir sammenlignet tilslutt (23). En studie blir randomisert slik at systematiske forskjeller ikke får betydning for resultatene. For eksempel hvis det er drift i analysemetoden, så rammer det de som får generika like mye som de som får originalproduktet.

Mens cross-over studie gjøres for å være sikker på at forskjellen i effekt som blir oppdaget skyldes legemiddelet og ikke fysiske forskjeller i hvert enkelt individ (24, 51). Altså får den ene gruppen det ene legemiddelet først og så byttes det (28). Dermed blir hver person sin egen

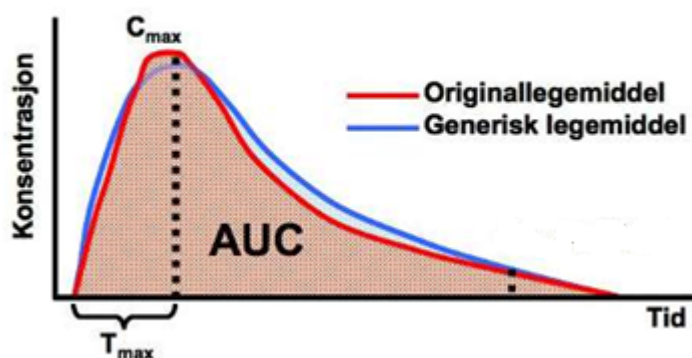
kontrollgruppe, slik at forskjeller mellom personer (alder, vekt, metabolisme, osv) ikke får betydning for tolkning av resultatene (28) (se figur 11.1.2).

Ved dobbeltblind studie vet verken pasient eller lege hvilken behandling pasienten har fått (23). Enkeltdose studie brukes oftere enn flerdose studie fordi de er kortere, har redusert eksponering av legemiddelet til friske, forhold som mat og drikke kan lett bli opprettholdt og at compliance kan lett bli monitorert (22). I tillegg er enkeltdose mer sensitiv ved frigjøring av aktiv metabolitt og legemiddelprodukt til systemisk sirkulasjon. Det vanskelige med enkeltdose er at det ikke oppnås steady state med engang, noe som er nødvendig for å opprettholde terapeutisk effekt (28, 30).



Figur 1.11.1: Illustrerer hvordan hver person er sin egen kontrollgruppe ved å bruke både legemiddel 1 og 2.

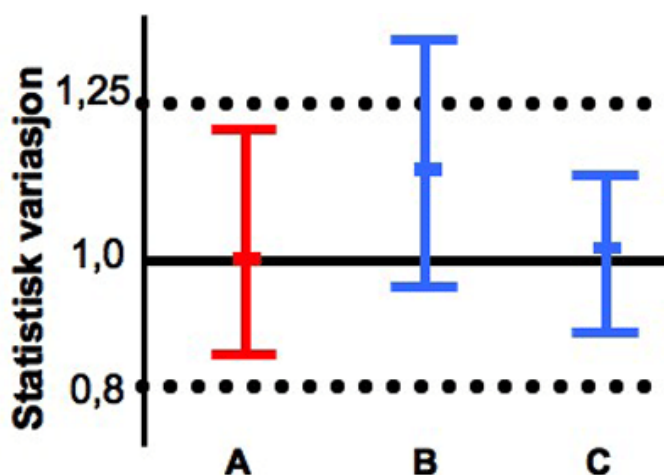
BE-studier utføres også for å vise om bruk av forskjellige hjelpestoffer, fremstillingsmetode og formuleringer påvirker hastigheten og graden av absorpsjon av legemiddelet. Kravet for en BE-studie er normalt at forholdet mellom arealet under kurve (AUC) og høyest legemiddelkonsentrasjon oppnådd i plasma (C_{max}) for de to preparatene skal ligge innenfor et intervall på 80-125 % med 90 % konfidensintervall (22, 24, 27, 28, 40). For enkelte legemidler kan det være andre parametere enn AUC og C_{max} som sammenlignes avhengig av farmakologien for virkestoffet for eksempel tiden til høyeste konsentrasjon oppnås, T_{max} (24, 30). Legemidler med smalere terapeutisk vindu kan ha strengere intervall enn 80-125 %, som regel 90-111 % (24, 40).



Figur 1.11.2: Viser vanlige målinger ved en bioekvivalensstudie, AUC, C_{max} og T_{max} (52)

I noen tilfeller godkjennes også større intervall for eksempel 75-133 %. En utvidelse av de vanlige kriteriene skal begrunnes at virkestoffet utviser variabel farmakokinetikk, og derfor ikke rimelig å kreve at de vanlige grensene skal brukes. Dette kan undersøkes ved å gjøre gjentatte forsøk med samme preparat i samme testpersoner. Romsligere grenser kan også godkjennes dersom det vises at parameteren (for eksempel C_{max}) ikke har klinisk betydning (24).

AUC og C_{max} parameterne viser at den kliniske effekten er lik i alle mennesker, men enkeltpersoner kan oppleve reelle forskjeller som ikke er lett å forklare.



Figur 1.11.3: Viser eksempler på resultatet av bioekvivalensstudier. A er et originalprodukt og B er et generisk legemiddel som ikke er bioekvivalent med A (det er for stort avvik i gjennomsnitt og spredning). Mens C er et generisk legemiddel som er bioekvivalent med A (52)

1.11.2 Hvordan utføres en bioekvivalensstudie?

En BE-studie blir normalt utført på 12 til 20 friske frivillige personer som deles inn i to grupper (24, 30). Det er flere inklusjonskriterier som må være oppfylt for at en person kan bli med i en BE-studie, blant annet må personen være over 18 år og ha BMI mellom 18,5 og 30 kg/m² (24, 30). Samtidig tas det flere tester for å se om personen er frisk nok til å bli med i en BE-studie (24). En BE-studie gjøres med standardisert inntak av mat (5, 23) og drikke (23), slik at slike forskjeller ikke påvirker biotilgjengeligheten til noen av legemiddele (5, 30).

Den ene gruppen får originalproduktet mens den andre får det generiske legemiddelet. Normalt er det tilstrekkelig å gi en dose før gruppene blir byttet på slik at de som fikk originalproduktet først, nå får det generiske legemiddelet. Byttet blir gjort etter at det har vært en «wash out periode» etter den første perioden (24). Dette for å sikre seg at konsentrasjon av virkestoffet ikke kan påvirke resultatet i neste omgang (24). Deretter blir blodprøvene sammenlignet mellom hver enkel pasient og mellom hver av gruppene ved å se på forholdet og gjennomsnittet. Hver pasient og hver gruppe er kontrollgruppen for hverandre. Gjennomsnittet (med 90 % konfidensintervall) skal være innenfor de gitte grensene men et enkelt resultat kan være utenfor. I og med at det er gjennomsnittet det ses på, altså helheten og ikke på hvert enkelt individ er det gjennomsnittet som blir brukt for å avgjøre om et legemiddel er bioekvivalent eller ikke (24, 28).

1.11.3 Tvil ved bioekvivalensstudier?

Selv om mange er positive til BE-studier, og flere studier har vist at generika er bioekvivalente med originalproduktet (53-55) er andre mindre positive. Enkelte er skeptiske til intervallet 80-125 %, fordi legemiddelet teoretisk kan ha en forskjell på 20 % med hensyn på graden og hastigheten av absorpsjon (30).

En annen tvil ved BE-studier blir som nevnt tidligere gjort i en homogen gruppe. Enkelte mener at dette ikke er riktig og er derfor i tvil om verdien av BE-studier. Det menes at en homogen gruppe ikke gjenspeiler pasientgruppen som har ulike sykdommer, forskjellig alder, bruker mange medisiner og er eldre mennesker (28). Derfor representerer ikke den homogene gruppen farmakokinetikken i pasientgruppen når en velger å gjøre BE-studier på friske frivillige personer (28). Farmakokinetikken i pasientgruppen kan bli endret ved interaksjon med andre legemidler, andre sykdommer, forskjeller i første passasje metabolisme, diett, pH til magesyre osv (27, 28). Selv om cross-over design blir brukt i en BE-studie menes det at det bør tas høyde for pasientrelaterte variabler (28). Samtidig ville det være uetisk å utsette

pasienter for en bioekvivalensstudie hvor de først må slutte med medisinen for så å få en dose som kanskje ikke er riktig terapeutisk dose. I tillegg ville det være vanskelig å sette opp BE-studier der pasientene som blir testet får ulike doser.

I tillegg menes det at enkeltdose BE-studie på friske personer ikke avdekker den egentlige terapeutiske responsen i pasienter som bruker legemiddelet i repeterende flerdose regimer (27, 28). Dette fordi ved en enkeltdose studie oppnås det ikke steady state nivå som er nødvendig for å oppnå den terapeutiske effekten. Enkeltdose gir i tillegg ikke noe indikasjon på akkumulasjon av den aktive metabolitten som oppnås med kontinuerlig behandling (27).

En studie som ble utført av Shi et al. viser en studie hvor det har blitt utført studie både enkeltdose og flerdose. Plasmakonsentrasjonstid profiler viser at effekten av både enkeltdose og flerdose er lik. I tillegg har det blitt vist at flerdose ikke gir signifikant akkumulasjon av virkestoffet ved repeterende dose (56). Årsaken til dette er mest sannsynlig fordi dette virkestoffet har kort halveringstid. Selv om det ikke ble vist noen forskjell må det alltid tas hensyn til at det er flere begrensninger tilknyttet en studie. Det kan ikke utelukkes forskjeller på eldre eller syke, selv om preparatene er vist å være like for friske frivillige (56).

For legemidler hvor det er stor utfordringer knyttet til utvikling av generiske legemidler er det ikke blitt utført BE-studier. Disse kjennetegnes blant annet ved at legemiddelet har med smalt terapeutisk vindu, er uløselig i vann og ikke har lineær farmakokinetikk (30).

1.12 Oppløsningshastighetsprofiler

1.12.1. Hva er oppløselighetshastighetsprofiler?

Oppløsningshastighetsprofil er en kurve som viser hvor raskt virkestoffet løser seg opp over tid. Normalt gjøres målinger hvert 5. eller 10. minutt inntil hele produktet er løst opp.

Oppløsningshastighetsprofiler brukes for to formål. Oppløsningshastighet brukes som et verktøy i et utviklingsarbeid hvor en produsent tester hvilke av formuleringene som oppfyller kravene for det aktuelle formålet, altså får informasjonen om de aktuelle batchene (24, 28). Statistikk for de ulike formuleringene viser hvilken formulering som har den beste oppløsningshastighetsprofilen. Oppløsningshastighetsprofiler blir altså brukt for å se hvordan legemidler vil virke i kroppen. Dette kan sammenlignes fordi betingelsene i kroppen og i en oppløselighetstest er ganske like.

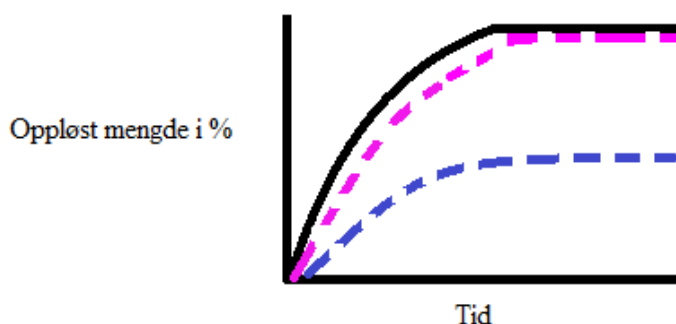
Det ble gjort i en studie i Italia hvor det skulle undersøkes om fire ulike generiske legemidler av amoxicillin hadde like stor biotilgjengelighet (27). Det ble først gjort oppløsningshastighetstester på alle generiskelegemidlene. Uti fra de fire viste det seg at to av generika hadde størst avvik fra hverandre og derfor ble det utført bioekvivalensstudie av disse. Konklusjonen ble at det ene generiske legemiddelet ikke var bioekvivalent med originalproduktet (27). Dette viser at et legemiddel som har blitt godkjent bioekvivalent av legemiddelmyndighetene før MT ikke er bioekvivalent når en studie blir gjort etter at produktet har fått MT. Derfor bør det utføres studier med mer avanserte metoder etter MT for å sikre kvaliteten på generiske legemidler (27).

I tillegg blir oppløsningshastighetstest brukt i kvalitetskontrollen av produksjonsbatcher for å sikre batch til batch konsistens (24, 28). Oppløsningshastighetsprofiler blir også brukt for å se om det generiske legemiddelet er lik originalproduktet (24, 28).

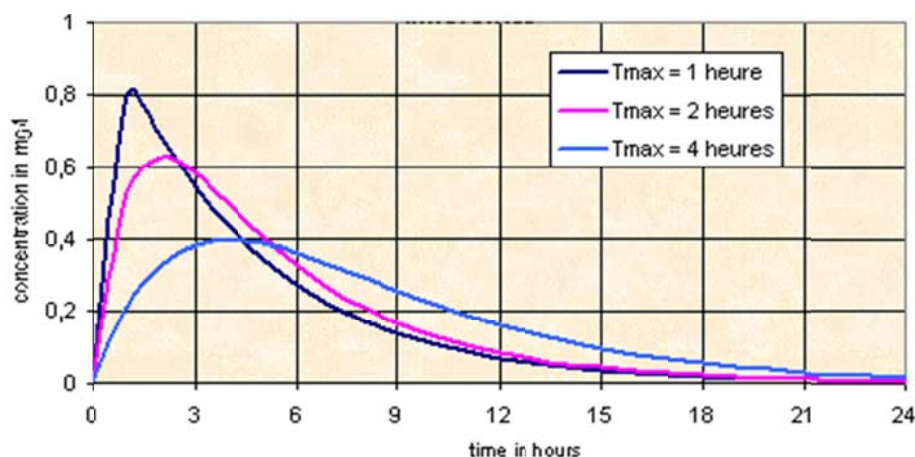
BE-studier blir støttet av sammenligning av oppløsningshastighetsprofiler (28).

Oppløsningshastighetstester blir som regel gjort slik de er beskrevet i Ph. Eur 2.9.3 (apparat 1 og 2) (57). Farmakopeen anbefaler også hvilke frisettingsmedier som skal brukes. Dette står beskrevet i Ph. Eur 5.17.1 (58).

En oppløsningshastighetstest utføres normalt på 3 batcher. Søkeren kan også vise like profiler på samme dose med for eksempel to tabletter av 5 mg og 1 tablett av 10 mg (24). Dette er særlig aktuelt når den høyeste styrken er bare så vidt løselig i løsningsmediet. Forskjeller i oppløsningshastighet mellom styrkene kan dermed skyldes forskjeller i virkestoffets løselighet istedenfor forskjeller mellom produktene (se figur 1.12.1).



Figur1.12.1: Viser oppløsningshastighetsprofil hvor tid er på x-aksen og oppløst mengde i % på y-aksen. Figuren viser grafer for tre ulike formuleringer hvor AUC Og C_{max} er forskjellig. Den blå kurven illustrerer høyeste dosen som ikke er fullt løselig i mediet.



Figur 1.12.2: Viser plasmakonsentrasjonstid kurve for tre legemidler med forskjellig absorpsjonshastighet. T_{max} er forsinket på grunn av hastighet av absorpsjon, C_{max} er redusert mens AUC er den samme (59)

Forskjeller i oppløsningshastighetsprofil kan gi forskjeller i plasmakonsentrasjons profil (figur 1.12.1 og 1.12.2). En saktere oppløsning kan gi lengre T_{max} . Ettersom eliminasjonen av virkestoffet starter så fort virkestoffet blir tilgjengelig i plasma, vil man kunne se flatere AUC profil med lavere C_{max} . AUC vil nødvendigvis ikke bli påvirket av dette. Hvor viktig slike forskjeller er, vil variere fra virkestoff til virkestoff og ofte er ikke denne sammenhengen mellom oppløsningshastighetsprofil og plasmaprofil kjent. For å være på den sikre siden settes det derfor krav til oppløsningshastighet slik at fremtidige batcher vil oppføre seg likt som biobatchen.

1.13 Biofarmasøytisk klassifiseringssystem (BCS)

1.13.1 Biofarmasøytisk klassifiseringssystem (BCS)

Biofarmasøytisk klassifiseringssystem (Biopharmaceutics Classification System, BCS) inndeler legemidlene i fire klasser (se figur 1.13.1) basert på hvor godt de løses opp og membranpermeabilitet i tarmen (24, 60, 61). I den første klassen er legemidlene både lettløselige, har høy permeabilitet og kan fremstilles i raskt henfallende tablett eller forsinket legemiddelavgivelse (60). Når en in vivo oppløsning er rask i forhold til mage tømming og legemiddelsubstansen tilstrekkelig løselig, vil legemiddelet være tilgjengelig som løsning når det blir transportert til tynntarmen hvor absorpsjonen av legemiddelet foregår. Derfor vil absorpsjonen skje raskt på grunn av høy tarmpermeabilitet.

Klasse to er lite løselig og har høy permeabilitet, klasse tre er lettløselig og har lav permeabilitet mens klasse fire er både lite løselighet og har lav permeabilitet (60) (se figur

1.13.1). Virkestoffet i et legemiddel regnes som lettløselig når den høyeste dosen av legemiddelet er løselig i 250 ml ved pH 1 til 6,8 ved pH 37 ± 1 °C pH (24). Demonstrasjon av dette krever tre buffere med pH på 1,2, 4,5 og 6,8 og en pKa hvis denne er innenfor den spesifiserte pH område (24). Lav oppløsningshastighet utgjør ett større problem enn lav løselighet for nye legemidler med dårlig biotilgjengelighet og formuleringen må derfor tilpasses etter dette. En måte å forbedre dårlig løselighet og oppløsningshastighet er valg av hjelpestoffer og bruk av avansert formuleringsteknologi (60).



Figur 1.13.1: Viser klassifisering av legemidler i henhold til BCS systemet (60)

1.13.2 Sammenligning oppløsningshastighetsprofiler

Når det sammenlignes to oppløsningshastighetsprofiler, blir det sett på hvordan profilene for de ulike produktene er. Det blir sett på om begge profilene oppnår den samme oppløste mengden etter en gitt tid (24). Oppnår begge legemiddelproduktene samme profil, er det nok å gjøre oppløsningshastighetstest og ikke bioekvivalensstudie. I tillegg blir det sett på at hvis mer enn 85 % av legemiddelet oppløses i løpet av 15 minutter blir oppløsningshastighetsprofiler akseptert uten videre (24).

For BCS klasse 1 legemidler skal 85 % enten være oppløst i løpet av 15 minutter eller eventuelt 30 minutter. I tilfeller hvor 85 % ikke blir oppløst på 15 minutter, men på 30 minutter kreves det tre tidspunkter. Det første tidspunktet er før 15 minutter, det andre tidspunktet er på 15 minutter og det tredje tidspunktet er når frigjøringen er nær 85 % (24). Det bør altså ha prøvetidspunkter minst hvert 15 minutter for å oppnå meningsfulle oppløsningshastighetsprofiler. Oppløsningshastighetsprofilene for både originalproduktet og generisk legemiddel skal sammenlignes ved hjelp av egnet statistisk metode. I retningslinje for bioekvivalens er det angitt f_2 verdi (24). f_2 statistikken bruker forskjeller i oppløst

legemiddel ved hvert målepunkt til å beregne en verdi som blir mellom 0 og 100. f2 verdier over 50 antyder at kurvene er like (24).

For at f2 formel kan brukes må det være minst tre tidspunkter utenom null og tidspunktene skal være de samme for to formuleringer. I tillegg skal det være 12 individuelle verdier for hvert tidspunkt for hver formulering, og ikke mer enn en verdi skal være for mer enn 85 % oppløst (24).

1.14 Biowaiver

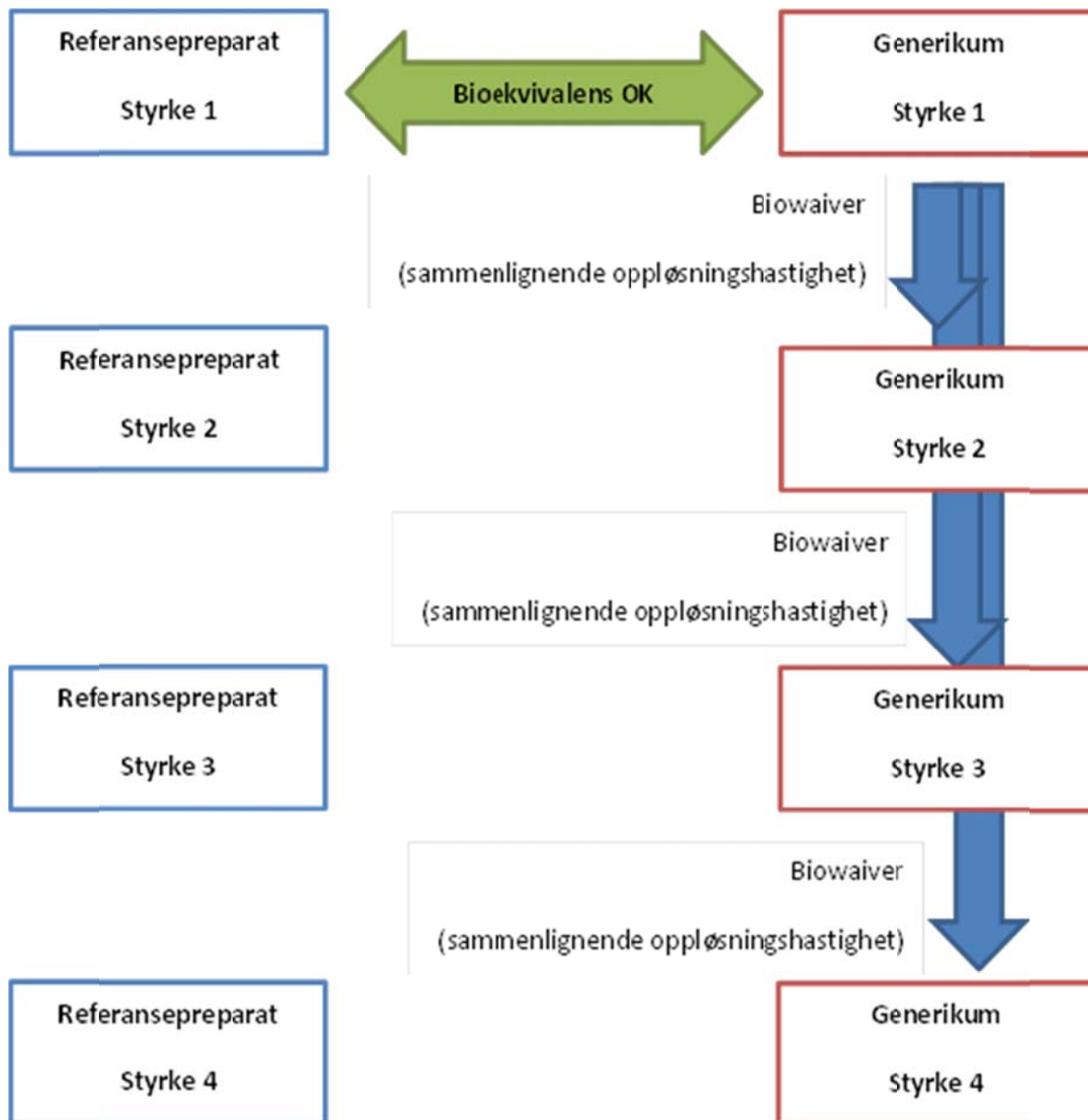
1.14.1 Hva er biowaiver?

Biowaiver er en tillatelse til å basere BE-diskusjonen på oppløsningshastighetsprofil isteden for BE-studier. En biowaiver er basert på BCS systemet hvor det inngår tre fundamentale faktorer, oppløsningshastighet, løselighet og tarm permeabilitet. Alle disse faktorene er viktige for at legemiddelet har god biotilgjengelighet (24). Biowaiver er altså kun aktuelt for BCS klasse 1 og 3. Ved en biowaiver blir det sett på oppløsningshastighetsprofilen til originalproduktet og generisk legemiddel. Hvis profilen for det generiske legemiddelet er lik profilen for det godkjente originalproduktet kan det gjøres en biowaiver. Biowaiver kan bare brukes til legemidler som har den samme farmasøytiske formen (24). I tillegg kan biowaiver redusere kostnadene, unødvendige in vivo studier og regulatorisk belastning (22). Biowaiver kan ikke gjøres for legemidler som har smalt terapeutisk vindu (24).

Altså kan biowaiver bare gjøres om det aktive virkestoffet er likt i originalproduktet og det generiske legemiddelet (27). Det er ikke mulig å gjøre biowaiver for legemidler som inneholder forskjellige ester, eter, isomer, blanding av isomer, kompleks eller derivat av et aktivt virkestoff fra originalproduktet. Dette fordi forskjeller i disse kan lede til forskjellig biotilgjengelighet som ikke kan avdekkes av eksperimentet som brukes i BSC basert biowaiver (24).

1.14.2 Biowaiver på styrke

Det er som regel klasse 1 av BCS systemet hvor en biowaiver blir gjort og som regel gjøres det biowaiver på en styrke som også gjelder for de andre styrkene (22, 24) (se figur 1.14.2). Dette fordi klasse 1 er lettloeselig og høy permeabel (60) og at forholdet mellom hjelpestoffer og virkestoffer er det samme (24). Bioekvivalens blir som regel gjort på den høyeste styrken, med unntak hvis den høyeste styrken ikke tolereres av friske personer (24). Ved høye doser er det lettere å gjøre presise målinger av virkestoffet i plasma.



Figur 1.14.2: Viser hvordan studier av in vitro oppløsningshastighet for de ulike styrkene kan brukes som biowaiver for de styrkene som ikke var undersøkt i BE-studien.

1.15 Bivirkninger.

1.15.1 Hva er en bivirkning og hvordan oppstår den?

Verdens helseorganisasjon (World Health Organization, WHO) sin definisjon er « *rapportert informasjon om en mulig kausal sammenheng mellom en uønsket hendelse (adverse event) og et legemiddel der sammenhengen er ukjent eller utilstrekkelig dokumentert fra før*» (40).

Bivirkninger kan fås av alle legemidler og skyldes uønskede virkninger fra legemidler. Selv om alle legemidler kan gi bivirkninger er det ikke alle som får bivirkninger ved bruk av et legemiddel. Hvem som får bivirkning er vanskelig å forutse (62). Generelt har eldre større risiko for å få bivirkninger enn yngre. I tillegg er det gjerne slik at jo bedre virkningen av et legemiddel er, jo flere bivirkninger kan legemiddelet ha. Ved godkjenning av et nytt legemiddel vurderes nytten av legemiddelet mot de mulige bivirkningene et legemiddel kan gi (62).

Bivirkninger kan også skyldes manglende etterlevelse som for eksempel at noen ikke vil bytte eller grunnet feilbruk eller ved likeverdig bytte. Bivirkninger kan også skyldes dårlig kvalitet, urenheter, dosevariasjon og oppløsningshastighetsprofil (40).

1.15.2 Hvordan rapporteres bivirkninger?

I kliniske studier som utføres før MT blir gitt, er antallet av pasienter alt mellom 100 og 1000, gruppen er homogen og følges opp gjennom studiene. Allikevel er det ikke mulig å oppdage alle bivirkninger i slike studier (40) og en ønsker derfor at det skal meldes fra om bivirkninger etter at legemiddelet har blitt markedsført. Dette gjøres av leger som har meldeplikt eller av farmasøyter som rapporterer på pasientens vegne eller av pasientene selv (63). Denne typen bivirkningsrapportering kalles for spontan bivirkningsrapportering og pasientrapportering (64).

Det er legemiddelverket som har ansvar for å følge opp bivirkningsmeldingene (40) sammen med de regionale legemiddelinformasjonsentre RELIS i Norge. Legemiddelverket har også ansvaret for overvåkningslisten som er listen over de legemidler som man vil vite mer om i forhold til bivirkninger eller legemidler med bivirkningssignaler (40). På overvåkningslisten finnes de legemidlene som det ønskes å overvåke med hensyn til bivirkninger.

Bivirkningsmeldingene brukes til å generere bivirkningssignaler internasjonalt og nasjonalt. Når det samles inn bivirkningsmeldinger, så blir det sjekket om det er kjente bivirkninger fra kliniske studier som allerede har blitt vurdert i nytte/risiko diskusjonen eller om det er nye bivirkninger som rapporteres ofte. Vanligvis trengs det mer enn en bivirkningsmelding for å

generere et signal, avhengig av alvorlighetsgraden på hendelsen og kvaliteten på informasjonen (40). Bivirkningsmeldingene som kommer inn vurderes fortløpende og det blir vurdert om det skal re-evalueres nytte/risiko og vurdere avregistrering, eller innstramming av indikasjon og brukergruppe.

I en studie som ble gjort i 2005 av Harg et al., ble det sett på bivirkninger ved generisk bytte (40). De fleste bivirkningene som ble oppdaget i denne studien (40) var utslett/kløe, svimmelhet, hodepine, kvalme med og uten oppkast. Av alle bivirkninger var det bare to bivirkninger som var alvorlige fordi disse førte til at pasienten ble innlagt på sykehuset. Et problem med bivirkningsrapportering er at den ikke er objektiv. I denne studien (40) var det bare 4 % av bivirkningsmeldingene som hadde objektiv data fra laboratoriet. Derfor kan bivirkningene som ble meldt være knyttet til usikkerhet i pasienten på grunn av bytte, placebo eller naturlig forløp av sykdommen i stedet for virkelige forskjeller mellom preparatene (40).

Bivirkninger kan også skyldes at pasientene opplever usikkerhet og får utilstrekkelig informasjon om bytte (40). Kommunikasjonen er derfor viktig for å unngå misforståelser. God dialog før og etter at pasienten har brukt legemiddelet kan være en suksessfaktor (40). Bivirkninger helsepersonell oppfatter som ufarlige kan ha stor innvirkning på pasientens hverdag og føre til pasienten selv seponerer behandlingen (40). Konklusjonen i denne artikkelen var at det ikke ble funnet signaler som tyder på at bivirkninger skyldes likeverdig bytte. Samtidig indikerer meldingene likevel at pasienter oppdager ubehag relatert til bytte. Ved ubehag blir utveien å bytte tilbake til originalproduktet (40).

1.16 Urenheter

1.16.1 Urenheter

Urenheter kan enten være synteseurenheter eller nedbrytningsurenheter. Kjente synteseurenheter står som oftest i farmakope. Disse kontrolleres i det rene virkestoffet. I selve produktet er det dermed ikke nødvendig å kontrollere synteseurenheter. Derimot kontrolleres nedbrytningsprodukter. Nedbrytningsurenheter skyldes normalt hydrolyse eller oksidasjon (65).

Retningslinje for urenheter ICH Q3B (65) beskriver grensene for de ulike nedbrytningsproduktene i nye legemidler. Når en produsent produserer et legemiddel, må urenheterne være innenfor de gitte grensene. Alle nedbrytningsprodukter som blir observert

under produksjon eller stabilitetsstudier skal dokumenteres. Kvalitetsdokumentasjon skal også inneholde en liste over nedbrytningsprodukter som forventes å oppstå under fremstillingen og under lagringsforhold (65).

Selv om denne retningslinjen i utgangspunktet gjelder bare for nye legemidler (originalprodukter) så brukes de samme grensene og prinsippene også ved godkjenning av generiske legemidler (66)

Ved søking om MT skal det dokumenteres at det har blitt gjennomført studier for å påvise nedbrytningsprodukter i legemiddelet. Det bør også begrunnes hvorfor enkelte urenheter har blitt utelukket, som for eksempel prosessurenheter. Enkelte ganger er det ikke mulig å identifisere et nedbrytningsprodukt, da skal det legges ved dokumentasjon på at nedbrytningsproduktet er tilstede i kromatogrammet (65). Om et nedbrytningsprodukt er under enn viss grense trenger det ikke å bli identifisert. Dokumentasjonen skal også inneholde bevis for at den analytiske prosedyren har blitt validert og egner seg for påvisning og kvantifisering av nedbrytningsprodukter (65).

Urenheter blir dokumentert ved at kromatogrammer legges ved søknad om markedsføringstillatelsen. Enkelte ganger oppdages det andre topper i tillegg til virkestoffet. Disse skal merkes og deres opprinnelse skal bli diskutert i kvalitetsdokumentasjon. Det er også viktig å ha med urenheter som er giftige som er mer enn den angitte grensen i retningslinje (65).

Alle urenheter som finnes i en større mengde enn nedbrytningsproduktets terskelverdi og total mengde urenheter skal meldes og det skal begrunnes hvorfor dette har blitt godkjent av myndighetene (65).

Tabell 1.16.1: Viser grensen for nedbrytningsprodukter (ukjent urenheter) ved de ulike mengder legemiddelstoff ut ifra maksimal dose daglig (65).

Legemiddel tatt hver dag	Grense
< 1 mg	1 % eller 5 µg TDI, avhengig av hva som er minst
1 mg-10 mg	0,5 % eller 20 µg TDI avhengig av hva som er minst
10 mg-2 g	0,2 % eller 2 mg TDI avhengig av hva som er minst
< 2g	0,10 %

TDI= Total daily intake

Tabell 1.16.2: Viser grensen for nedbrytningsprodukter (kjent urenhet) ved de ulike mengder legemiddelstoff ut ifra maksimal dose daglig (65).

Legemiddel tatt hver dag	Grense
< 10 mg	1 % eller 50 µg TDI, avhengig av hva som er minst
10 mg-100 mg	0,5 % eller 200 µg TDI avhengig av hva som er minst
>100 mg-2 g	0,2 % eller 3 mg TDI avhengig av hva som er minst
< 2g	0,10 %

TDI= Total daily intake

Tabell 1.16.1 og tabell 1.16.2 viser hvor stor nedgraderingsprodukt (både ukjent og kjent) det kan være i et legemiddel avhengig av hvilken dose som gis til pasienten hver dag. Grensen er både uttrykt i prosent og µg/mg. Den laveste av disse to er den som gjelder. For urenheter som er svært toksiske kan det være lavere grense (figur 1.16.2). Velges det derimot høyere grense skal dette bli begrunnet (65).

2. Hensikt

Forskning har vist at det er betydelig skepsis i befolkningen (34, 35) og også blant helsepersonell til generiske legemidler (33, 36), til tross for at disse er per definisjon terapeutisk likeverdige med originalproduktet (35). Det er ingen tvil om at generiske legemidler bidrar til nasjonale målsetninger om mer helse for hver krone ved å redusere statens og pasientenes utgifter til legemidler (34, 35). Det rapporteres om bivirkninger knyttet til generisk bytte (28, 34-36, 44), men det er ikke nok informasjon i disse meldingene til å slå fast om problemene er knyttet til kvaliteten til preparatene selv eller til byttet som sådan (for eksempel forvirring og usikkerhet hos pasienten) (40). Det er publisert flere rapporter om at generiske legemidler har flere urenheter (=dårligere kvalitet) enn originalprodukter, men det er vanskelig å knytte slike resultater direkte til bivirkningsmeldinger (67, 68).

Derfor har formålet med dette prosjektet vært å belyse om den objektive kvaliteten til generiske legemidler er annerledes enn for originalproduktet og eventuelt om disse forskjellene kan forklare noen av de meldte bivirkningene og pasienters opplevde svakheter ved generiske legemidler.

3 Materiale og metode

3.1 Metode

Denne studien ble basert på databaser tilgjengelige ved legemiddelverket. Databasene som ble brukt var Athene og 360. Disse inneholder oversikt over alle legemidler inkludert historikk og er arkivsystemet hos legemiddelverket. Søking i Athene gir informasjon om markedsføringstillatelser, legemiddelform, handelsnavn, styrke, pakningsstørrelser, pris og refusjonsbetingelser. I tillegg er det mulig å se sakshistorikken i Athene, men for å se på dokumentasjonen for de enkelte sakene må databasen 360 brukes. Saker som har vært relevante i denne oppgaven er søknad om MT, endringer til produksjon, spesifisering og tester.

3.1.1 Valg av virkestoff

Norsk bivirkningsdatabase ble brukt for å velge virkestoffer fordi i denne databasen har det blitt samlet bivirkninger på virkestoffer som har blitt sendt inn til RELIS fra leger, sykepleiere, farmasøyter, tannleger og annet helsepersonell. Databasen inneholder også bivirkninger som har blitt meldt inn fra firma (får informasjon fra alle mulige som pasienter, leger, artikler, tidsskrifter osv) og pasientene selv (disse behandles av Statens legemiddelverk).

Etter å ha fått en oversikt fra norsk bivirkningsdatabase ble det søkt etter virkestoffer i Athene. Virkestoffutvalget ble gjort på grunnlag av hyppigst rapportering av bivirkninger knyttet til generisk bytte i bivirkningsdatabasen. Ved søk i Athene var det mulig å se hvilke produsenter av generiske legemidler som hadde sitt produkt markedsført per dags dato. Det ble også sett på hvilke generiske legemidler som har blitt avregistrert, trukket, suspendert, utgått eller har MT. Når det står avregistrert er det produsenten som selv har trukket tilbake legemiddelet, men om det står suspendert har legemiddelmyndighetene fjernet legemiddelet fra markedet. Om et legemiddel er oppført med at det «har markedsføringstillatelse» kan det selges i apotek uten videre godkjenning

3.2 Tester som ble studert

3.2.1 Kvantitativ bestemmelse (assay)

Kvantitativ bestemmelse forteller hvor mye virkestoff det er i hver tablett. Det er viktig at det ikke er store avvik her. Skal en tablett for eksempel inneholde 500 mg er det viktig at mengden er innenfor den angitte grensen på 95-105 % som er definert i EUs direktiv. Dette er

det generelle kravet og gjelder alle preparater i Europa. Det kan tillates større intervall i kvantitativ bestemmelse i holdbarhetstiden hvis det skjer nedbrytning av virkestoffet under lagring (65).

3.2.2 Dosevariasjon

Dosevariasjon forteller hvor stor variasjon det er mellom tablettene i et produksjonsparti. Testen for dosevariasjon kan utføres på to måter, enten massevariasjon eller dosevariasjon (4) (Ph. Eur). Hensikten med dosevariasjon er å kontrollere om virkestoffet har fordelt seg jevnt i blandingen for tablettproduksjon. Det blir altså bestemt innhold av virkestoff i hver individuell tablett (4). Testen skal utføres på alle tabletter som inneholder mindre enn 2 % av virkestoff av total masse. Dosevariasjon blir utført ved å bestemme mengde virkestoff i 10 tilfeldige tabletter (4). Resultatet for dosevariasjon oppgis som «Acceptance value» og skal ikke være på mer enn 15 (Ph. Eur). En dosevariasjon på 12 er større enn en dosevariasjon på 2.

3.2.3 Urenheter

Kjemiske urenheter kan enten være synteseurenheter eller nedbrytningsurenheter. Nedbrytningsurenheter som oppstår under produksjon eller under lagring av preparatene vil normalt også oppstå i kroppen fordi det gjerne er samme type reaksjoner som skjer begge steder; generell hydrolyse og oksidasjon. Derfor tenkes det at disse ikke er farlige sammenlignet med synteseurenheter. Allikevel skal det vurderes i hvert tilfelle hvilken grense som er godkjent for disse. Derfor er det oftere strenge krav til synteseurenheter enn nedbrytningsurenheter. Det blir ofte diskutert at generiske legemidler inneholder flere urenheter enn originale. Retningslinjer for urenheter gjelder strengt tatt nye legemidler, men også generiske legemidler må også forholde seg til denne retningslinjen (65).

3.2.4 Oppløsningshastighet

Oppløsningshastighetstest brukes for å kontrollere at virkestoffet i doserte legemidler blir løst opp i kroppen slik at det kan bli absorbert. Denne testen gjøres ved at det legges ned en tablett i oppløsningsvæsken med samtidig røring (4). Tabletten løses gradvis og det tas ut prøver jevnlig for å analysere. Mengden av tabletten som løser seg opp i en gitt tid blir uttrykt i prosent av deklart mengde legemiddel i tabletten (4). Både omrøringshastigheten og temperatur kan justeres. Ph. Eur prosedyrene 2.9.3 (57) og 5.17.1 (58) blir fulgt.

3.3 Framgangsmåte

Opplysninger om kvantitativ bestemmelse (assay- mengde virkestoff), dosevariasjon, urenheter, oppløsningshastighet og bioekvivalens ble hentet ut og overført til et Excel ark. Opplysningene som var av interesse var i kvalitetsdokumentasjon (modul 3) og videre i punkt P 5.1 (spesifikasjon), P 5.4 (batchanalyse) og P 5.5 (urenheter). Opplysninger om bioekvivalensstudie ble funnet enten i modul 2 eller i klinisk dokumentasjon (modul 5). (Det ble først gjort et søk i modul 2 og hvis det ikke ga et resultat ble søket gjort i modul 5. Når alle opplysningene fra alle produsenter hadde blitt hentet ut, ble disse sammenlignet for å avdekke forskjeller fra produsent til produsent. I tillegg ble de generiske konkurrentene sammenlignet med originalprodusenten for å avdekke om det var noe markant forskjell som kunne forklare de rapporterte bivirkningene

Det ble totalt valgt fem virkestoffer med bivirkningsdatabasen som bakgrunn. Hvert virkestoff er anonymisert i denne rapporten. Originalproduktet for det første virkestoffet ble kodet til original A, mens de generiske legemidler ble kodet til generikum A1 til A6. Slik ble det også gjort for de andre virkestoffene. Resultater som ble hentet ut fra dokumentasjonen var fra den nyeste dokumentasjonen fra fabrikanten. Dette ble gjort for å unngå forskjeller i tid for dokumentasjon. For eksempel mellom et originalprodukt som har eksistert lenge på markedet, og et generikum som nylig kom på markedet.

For alle virkestoffene var det et originalprodukt og mellom 1 og 6 generika preparater avhengig av hvilket virkestoff det var. For den ene generiske produktet for virkestoff C og E var resultater for kvantitativ analyse oppgitt i mg, disse ble derfor regnet om til %. For den ene generikum C5 var det oppgitt oppløsningshastighet i antall minutter og ikke i prosent.

Resultater for virkestoff D ble hentet fra et kombinasjonspreparat. Årsaken til dette var at det var flere produsenter som hadde markedsført et kombinasjonspreparat enn virkestoff alene. Derfor har det blitt passet på ekstra nøye at de opplysningene som har blitt hentet er fra virkestoff D og ikke fra det andre virkestoffet. I tillegg ble det for original D regnet ut AV resultater fra relativt standardavvik verdi (relative standard deviation, RSD) og verdiene for kvantitativ bestemmelse. Dette ble gjort ved å bruke formel som er gitt i farmakope for dosevariasjon (2.9.40). De fleste produsenter oppgir dosevariasjon etter den nyeste måten (2.9.40), men enkelte produsenter oppgir legemidlene i RSD verdi (Ph. Eur 2.9.5).

Omregningen fra RSD til AV ble gjort for å få alle resultater på samme form for sammenligning.

4. Resultater

Hvert virkestoff har ulikt antall paralleller, hvor de fleste har minst tre paralleller for hver styrke, mens enkelte har to paralleller. Original C har oppgitt ni paralleller for hver styrke. Det er ikke alltid tilgjengelig resultater for alle styrkene. Antall paralleller som er tilgjengelig er forskjellig fra produsent til produsent. I tilfeller der resultater er rapportert som for eksempel «ikke funnet», «mindre enn 0,1» har disse verdiene ikke blitt tatt med i beregninger av gjennomsnitt og maksimum og minimum verdier

4.1 Bioekvivalens

BE blir vurdert på grunnlag av AUC og C_{\max} verdiene. Forholdet mellom resultatene for generikum og original (T/R ratio) skal ligge innenfor intervallet 80-125 % med 90 % konfidensintervall. Om forholdene for AUC og C_{\max} ligger innenfor dette intervallet regnes produktene som bioekvivalente.

4.1.1 Virkestoff A

For generika A1 til A6 er alle BE-resultater for både AUC og C_{\max} innenfor intervallet 80-125 %, både for virkestoffet og den aktive metabolitten (se tabell 4.1.1), unntatt en verdi. C_{\max} verdien, 128 for metabolitten for generikum A6, er utenfor den angitte grensen.

Tabell 4.1.1: Viser bioekvivalensverdiene for AUC og C_{max} for virkestoff A

Preparat	Kode	Bioekvivalens ¹⁾	
		T/R ratio % (90 % k.i.)	
		AUC (0-t)	Cmax
Original	A0	-	-
Generikum	A1	V:104,0 (94,5-114,6)	V:99,63 (90,0-110,2)
Generikum	A2	V:104,0 (94,5-114,6)	V:99,63 (90,0-110,2)
Generikum	A3	M:112,9 (104,6-121,8)	M:96,60 (89,4-104,4)
Generikum	A4	V:108,9(98,4-120,7) ²⁾ M:105,6 (97,0-115,0) ²⁾	V:96,0 (81,2-113,6) ²⁾ M: 110,4 (99,5-122,3) ²⁾
Generikum	A5	V:99,9(89,8-111,1) ²⁾ M:99,7 (91,1-107,9) ²⁾	V:97,7(88,1-108,3) ²⁾ M:97,6(89,9-105,8) ²⁾
Generikum	A6	V:112(103-121) ²⁾ M:115 (107-124) ²⁾	V:100(88-114) ²⁾ M:128 (116-140)²⁾

V = virkestoff, M = metabolitt, k.i = konfidensintervall

- 1) log-transformert, BE mot én styrke av Referanse/ Original, virkestoff eller aktiv metabolitt (avhengig, av hva som er relevant)
- 2) Det ble gjort bioekvivalensstudier både for virkestoffet og metabolitten

4.1.2 Virkestoff B

For generika B1 og B2 ligger konfidensintervallet for AUC og C_{\max} utenfor det gitte intervallet for bioekvivalens (se tabell 4.1.2). Dette er ikke godkjent normalt, men i dette tilfelle har det blitt godkjent. For generikum B3 har det blitt utført to BE-studier hvor resultatene er innenfor intervallet.

Tabell 4.1.2: Viser bioekvivalensverdiene for AUC og C_{\max} for virkestoff B

Preparat	Kode	Bioekvivalens ¹⁾	
		T/R ratio % (90 % k.i.)	
		AUC (0-t)	C_{\max}
Original	B0	-	-
Generikum	B1	125,3(127,1-148,0)²⁾	137,1(116,6-134,7)²⁾
Generikum	B2	125,3(127,1-148,0)²⁾	137,1(116,6-134,7)²⁾
Generikum	B3	103,2(97,9-108,8) ³⁾	113,6(104,4-123,7) ³⁾
		97,7(89,8-106,3) ³⁾	100,1(88,8-112,8) ³⁾
Generikum	B4	103,30(98,3-108,5)	111,8(105,1-118,9)

1) log-transformert, BE mot én styrke av Referanse/ Original, virkestoff eller aktiv metabolitt (avhengig, av hva som er relevant)

2) Tall utenfor BE har blitt godkjent

3) To BE-studier ble gjort separat

4.1.3 Virkestoff C

Alle verdiene både for AUC og C_{max} ligger innenfor intervallet på 80-125 % for virkestoff C. Tabell 4.1.3 viser at generikum C4 har to verdier både for AUC og C_{max} . Det er to verdier av AUC og C_{max} fordi det ble utført to BE-studier av generikum C4 med forskjellige styrker. Begge studiene var med 28 mannlige friske personer og BE-studiene viser at produktet er bioekvivalent med originalproduktet. Generika C1 har ikke oppgitt T/R ratio men et 90 % konfidensintervall som ligger innenfor på 80-125 %.

Tabell 4.1.3: Viser bioekvivalensverdiene for AUC og C_{max} for virkestoff C

Preparat	Kode	Bioekvivalens ¹⁾	
		T/R ratio % (90 % k.i.)	
		AUC (0-t)	C_{max}
Original	C0	-	-
Generikum	C1	(94,9-109) ²⁾	(91,8-106) ²⁾
Generikum	C2	103,5(97,7-108,21)	102,8(97,0-109,4)
Generikum	C3	96,3(89,6-103,6)	97,1(86,9-108,7)
Generikum	C4	99,8(92,9-107) ³⁾	98,1(92,4-105,9) ³⁾
		93,8(90,43-97,2) ³⁾	92,0(87,41-96,88) ³⁾
Generikum	C5	101(95-107)	105(99-113)

- 1) log-transformert, BE mot én styrke av Referanse/ Original, virkestoff eller aktiv metabolitt (avhengig, av hva som er relevant)
- 2) Ikke oppgitt T/R ratio men et 90 % konfidensintervall
- 3) Det ble gjort to BE-studier

4.1.4 Virkestoff D

Tabell 4.1.4 viser resultatene for AUC og C_{\max} verdiene for virkestoff D. Tabellen viser resultater både for virkestoffet og den aktive metabolitten. Alle resultater ligger innenfor intervallet 80-125 %, unntatt C_{\max} verdi for virkestoffet for generikum D2. Dette resultatet ligger utenfor intervallet på 80-125 %.

Tabell 4.1.4: Viser bioekvivalensverdiene for AUC og C_{\max} for virkestoff D

Preparat	Kode	Bioekvivalens ¹⁾	
		T/R ratio % (90 % k.i.)	
		AUC (0-t)	C_{\max}
Original	D0	-	-
Generikum	D1	V:101,8(98,6-105,0) ²⁾ M:103,7(98,9-108,6) ²⁾	V: 101,5(90,1-114,4) ²⁾ M:107,5(100,9-114,5) ²⁾
Generikum	D2	V:97,9(94,3-101,6) ²⁾ M:98,4(96,3-100,5) ²⁾	V:87,8(76,7-100,5)^{2) M:96,5(92,9-100,2)²⁾}
Generikum	D3	V:98,7 (91,4-106,5) ²⁾ M:99,0(94,6-103,7) ²⁾	V:100,5(85,8-117,8) ²⁾ M:102,7(97,0-108,7) ²⁾
Generikum	D4	V:101,1(98,4-104,0) ²⁾ M:101,8(100,0-103,6) ²⁾	V:102,6(92,6-113,6) ²⁾ M:101,8(98,4-105,3) ²⁾
Generikum	D5	V:104,8(98,3-111,8) ²⁾ M:99,2(93,3-105,6) ²⁾	V:102,6(88,7-118,7) ²⁾ M:97,3(92,6-102,2) ²⁾

V = virkestoff, M = metabolitt

- 1) log-transformert, BE mot én styrke av Referanse/ Original, virkestoff eller aktiv metabolitt (avhengig, av hva som er relevant)
- 2) Det ble gjort bioekvivalensstudier både for virkestoffet og metabolitten

4.1.5 Virkestoff E

BE for virkestoff C er innenfor intervallet på 80-125 %. For generikum E1 har det ikke blitt oppgitt T/R ratio men intervall.

Tabell 4.1.5: Viser bioekvivalensverdiene for AUC og C_{max} for virkestoff E

Preparat	Kode	Bioekvivalens ¹⁾	
		T/R ratio % (90 % k.i.)	
		AUC (0-t)	C_{max}
Original	E0	-	-
Generikum	E1	(99,2-111,0) ²⁾	(97,4-109,4) ²⁾

1) log-transformert, BE mot én styrke av Referanse/ Original, virkestoff eller aktiv metabolitt (avhengig, av hva som er relevant)

2) Ikke oppgitt T/R ratio men et 90 % konfidensintervall

4.2 Kvantitativ bestemmelse

Resultater for kvantitativ bestemmelse skal ligge innenfor et intervall på 95-105 %. De fleste produsenter har dette som krav men enkelte generika produsenter har valgt å ha strammere grense på 97-105 %. Begge intervallene er i tråd med europeiske krav (EU-direktiv). Nesten alle resultater er gjennomsnitt av to eller tre paralleller. Siden det er så få paralleller er det angitt minimum og maksimum og ikke standardavvik.

Alle virkestoffer A til E (se tabell 4.4.1 til 4.4.5) har resultater for kvantitativ bestemmelse innenfor intervallet 95-105 %. For virkestoff C har original C og generika C1 til C4 forskjellige krav fra produsent til produsent. Generika C2 og C3 har strengere krav(97-105 %), mens original C, generika C1 og C3 har det vanlige intervallet (95-105 %). Resultater for original C var oppgitt i mg og har derfor blitt regnet om til prosent.

4.3 Dosevariasjon

Dosevariasjon kan vises ved å bruke forskjellige metoder. Den mest brukte metoden er Ph. Eur 2.9.40 (Uniformity of Dosage Units) (69) hvor resultatet for dosevariasjon ikke skal være over en AV verdi på 15. Enkelte produsenter har brukt metode 2.9.5 (Uniformity of mass of single dose preparations) (70) for å angi dosevariasjon. Ved bruk av denne metoden blir 20 tabletter veid og et gjennomsnitt av disse blir regnet ut. Ikke mer en 2 tabletter skal avvike fra gjennomsnittsverdien mer enn prosent verdien som er angitt i farmakopé og ingen tabletter

skal avvike mer enn dobbelt av prosentverdien. Denne verdien er avhengig av legemiddelform og dose, og ligger mellom 5 og 10 %. Det er også blitt sett at ofte har det ikke blitt oppgitt verdier på dosevariasjon av produsenten, men bare nevnt at de overholder kravet for dosevariasjon som for eksempel original A. Når dosevariasjon er oppgitt som RSD verdi (original D), har disse resultatene blitt regnet om til AV ved å bruke formelen som er oppgitt i farmakope (se vedlegg 2).

Alle produsenter av virkestoffene A til E har vist resultater innenfor grensene, men noen resultater ligger nær grensen. AV for generikum A1 er opptil 10, og generikum E1 har en maksimal AV på 15, som er helt på den akseptable grensen.

4.4 Oppløsningshastighet

Stor forskjell i oppløsningshastighet mellom generika kan gi klinisk relevante forskjeller i effekt (AUC) eller hvor lang tid det tar før legemiddelet begynner å virke. Originalprodukter og generika testes normalt for oppløsningshastighet slik at det vises at hver batch oppfører seg likt som batchen som ble brukt i kliniske studier eller BE-studier. For begge produkttypene knyttes derfor grensen for oppløsningshastighet til de kliniske batchene.

4.4.1 Virkestoff A

Original A og generika A1 til A6 har krav til oppløsningshastighet hvor 70-80 % av legemiddelet skal være oppløst innen 30 minutter. Tabell 4.4.1 viser at alle verdiene er på 90 % eller større.

4.4.2 Virkestoff B

Kravene for hvor mye som skal være oppløst i løpet av en gitt tid er ulike for original B og generika B1 til B4 og tiden varierer fra 30 til 60 minutter. Tabell 4.4.2 viser at alle verdiene er på 86 % eller større.

4.4.3 Virkestoff C

Kravet for oppløsningshastighet for generika C1-C4 er minst 75-80 % i løpet av 30 minutter. Original C har minst 75 % i løpet av 45 min. Tabell 1C viser at alle verdiene er på 96,2 % eller større. Generikum C5 har dokumentert oppløsningshastighet på en forskjellig måte fra de andre. Her er kravet at preparatet skal være 85 % oppløst innen x antall minutter (se tabell 4.4.3)

4.4.4 Virkestoff D

Generika D1, D4, D5 og original D har 75-85 % i løpet av 30 min som krav til oppløsningshastighet, mens generika D2 og D3 har 75 % i løpet av 45 min. Alle verdiene er innenfor de oppgitte grensene (se tabell 4.4.4).

4.4.5 Virkestoff E

Original E og generikum E1 har lik krav til oppløsningshastighet. Kravet for begge er at minst 80 % skal være oppløst i løpet av 30 min. Alle verdier ligger innenfor denne grensen (se tabell 4.4.5)

Tabell 4.4.1: Viser resultatene for kvantitativ analyse, dosevariasjon og oppløsningshastighet for virkestoff A.

Preparat	Kode	Kvantitativ bestemmelse Gjennomsnitt (min-maks)	Dosevariasjon (min-maks)	Oppløsningshastighet 30 minutter (min-maks)
Original	A0	99,3 (98,9-99,6)	Overholder krav	100,0-102,0 %
Generikum ²⁾	A1	99,5 (97,8-100,9)	AV 2,0-10,0	93,0-103,0 %
Generikum	A2	99,9 (98,9-101,7)	AV 0,5-5,0	90,7-102,2 %
Generikum ¹⁾	A3	98,8 (96,1-101,1)	Overholder krav	96,2-99,0 %
Generikum ²⁾	A4	98,5 (97,0-100,0)	AV 2,0-6,0	94,0-98,0 %
Generikum	A5	98,7 (96,2-101,3)	AV 1,0-6,0	90,0-100,0 %
Generikum ²⁾	A6	100,0 (98,9-100,8)	Overholder krav	94,0-99,0 %

1) Kun en styrke

2) Tre paralleller men ikke for to av styrkene.

Tabell 4.4.2: Viser resultatene for kvantitativ analyse, dosevariasjon og oppløsningshastighet for virkestoff B.

Preparat	Kode	Kvantitativ bestemmelse Gjennomsnitt (min-maks)	Dosevariasjon (min-maks)	Oppløsningshastighet (min-maks)
Original	B0	99,6 (98,0-101,0)	Overholder krav	86,0-97,0 % /45 min
Generikum ¹⁾	B1	100,5 (99,7-101,3)	AV 1,0-3,0	92,0-102,0 % /45 min
Generikum ¹⁾	B2	100,5 (99,7-101,3)	AV 1,0-3,0	92,0-102,0 % /45 min
Generikum	B3	99,1 (96,8-101,3)	AV 1,0-5,0	88,0-108,0 % / 60 min
Generikum ²⁾	B4	100,2 (99,2-101,7)	AV 1,0-4,0	90,0-94,0 % /30 min

1) 2 paralleller for serien med styrker

2) Mangler resultater for en av styrkene

Tabell 4.4.3: Viser resultatene for kvantitativ analyse, dosevariasjon og oppløsningshastighet for virkestoff C

Preparat	Kode	Kvantitativ bestemmelse Gjennomsnitt (min-maks)	Dosevariasjon (min-maks)	Oppløsningshastighet 30 minutter (min-maks)
Original ²⁾	C0	100,2 (97,9-106,2)	Overholder Krav	97,9-103,0 %
Generikum	C1	100,1 (98,6-101)	Overholder krav	96,2-102,5 %
Generikum	C2	100,1 (98,1-100,5)	AV 1,0-3,0	98,1-101,4 %
Generikum ¹⁾	C3	101,3 (99,8-102,3)	Overholder krav	89,3-101,8 %
Generikum	C4	98,8 (96,2-104)	Ikke oppgitt	96,2-104,0 %
Generikum	C5	99,4 (98,2-100,8)	Ikke oppgitt	8,5-13,3 ³⁾

1) Kun 2 paralleller av hver styrke

2) 9 paralleller av hver styrke

3) Resultater oppgitt som antall minutter før 85 % er oppløst

Tabell 4.4.4: Viser resultatene for kvantitativ analyse, dosevariasjon og oppløsningshastighet for virkestoff D

Preparat	Kode	Kvantitativ bestemmelse Gjennomsnitt (min-maks)	Dosevariasjon (min-maks)	Oppløsningshastighet 30 minutter (min-maks)
Original	D0	100,2 (99,0-101,7)	AV 3,0-5,0	95,0-101,0 %
Generikum	D1	100,1 (98,6-101,9)	AV 3,0-8,0	91,0-102,0 %
Generikum	D2	100,1 (99,0-101,3)	Overholder krav	99,0-100,0 %
Generikum ¹⁾	D3	99,6 (98,4-101,3)	AV 2,0-3,0	93,0-105,0 %
Generikum	D4	98,9 (97,5-100,0)	AV 0,8-3,0	88,2-98,3 %
Generikum ¹⁾	D5	100,0 (99,4-100,9)	Overholder krav	96,0-97,0 %

1)Kun 1 styrke med 3 paralleller.

Tabell 4.4.5: Viser resultatene for kvantitativ analyse, dosevariasjon og oppløsningshastighet for virkestoff E

Preparat	Kode	Kvantitativ bestemmelse Gjennomsnitt (min-maks)	Dosevariasjon (min-maks)	Oppløsningshastighet 30 minutter (min-maks)
Original	E0	101,2 (99,5-102,6)	AV 5,0-9,0	98-108 %
Generikum	E1	99,0 (96,9-101,0)	AV 2,0-15,0	99-105 %

4.5 Urenheter

I retningslinjer for urenheter (65) står det spesifisert at det skal kontrolleres kjente nedbrytningsprodukter, ukjente urenheter og total mengde urenheter i preparatene. Grensen for urenheter er fastsatt i dokumentasjon for MT. Retningslinjen fastsetter hvilke grenser som normalt er akseptabelt basert på hvilken dose pasienten får. For et høyt dosert legemiddel er det strammere grense for urenheter enn for et lav dosert legemiddel (65).

For virkestoff A, B, E er grensen for kjent urenhet 0,5 % etter retningslinjen. For virkestoff C er grensen 0,15 % og for virkestoff D 0,2 %. For ukjent urenhet er grensen for virkestoff A, B, D og E 0,2 % etter retningslinjen, mens for virkestoff C er grensen 0,1 %. Nedenfor er alle resultatene angitt som et gjennomsnitt og et intervall (minimum til maksimum).

4.5.1 Virkestoff A

Alle preparater har den kjente urenheten innenfor grensen fra retningslinjen med unntak av original A og generikum A4. Grensen disse har for kjent urenhet er 0,70 % og 0,75 % henholdsvis (se tabell 4.5.1). Alle preparatene har den kjente urenheten innenfor grensen som gjelder for hvert preparat.

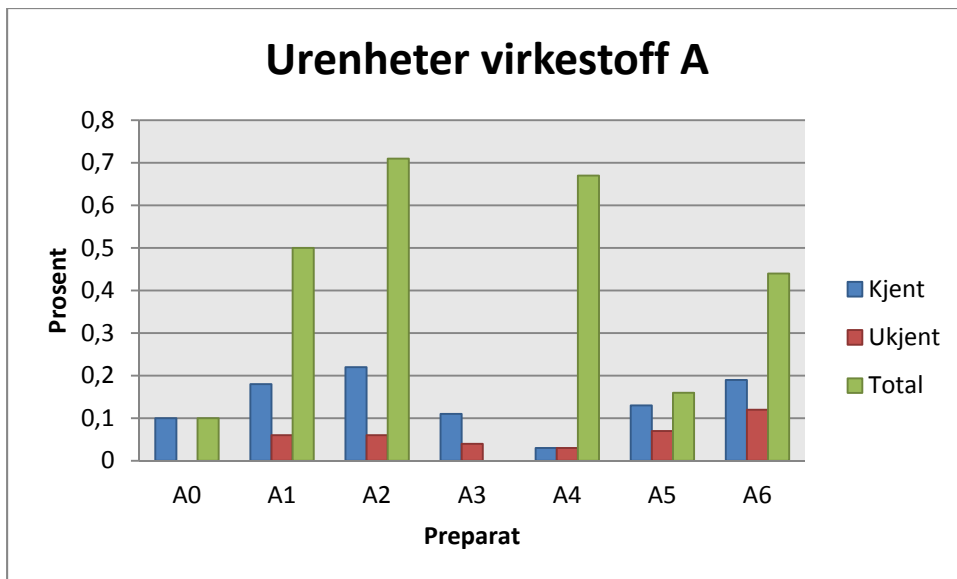
Utenom original A har alle preparater de ukjente urenhetene innenfor denne grensen fra retningslinjen (0,2 %). Original A har 0,25 % grense for de ukjente urenhetene. Også her har alle preparatene de ukjente urenhetene innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.1).

Grensen for de totale urenhetene er ganske forskjellig mellom preparatene, det er alt fra 0,5 % til 2 %. Her er det ikke angitt noen grense i retningslinjen og derfor kan hver av de enkelte produsentene begrunne og sette passende grense. Alle verdiene for alle preparater ligger innenfor grensen som har blitt angitt av produsenten selv (se tabell 4.5.1)

Figur 4.5.1 viser at generikum A2 har høyest resultater for kjent, ukjent og totale urenheter, mens A4 har relativt høyt resultat for totale urenheter.

Tabell 4.5.1: Viser kjent, ukjente og totale urenheter for virkestoff A

Preparat	Beslektede urenheter					
	Gjennomsnitt (min-maks)					
	Kjent, spesifisert nedbrytnings-produkt		Andre ukjente		Totalt	
Grense	Resultater	Grense	Resultater	Grense	Resultater	
A0	0,7	0,1 (0,1-0,1)	0,25	0	1,0	0,1 (0,1-0,1)
A1	0,5	0,18 (0,13-0,24)	0,1	0,06 (0,05-0,07)	2,0	0,50 (0,35-0,63)
A2	0,5	0,22 (0,19-0,27)	0,1	0,06 (0,05-0,06)	2,0	0,71 (0,61-0,79)
A3	0,3	0,11 (0,08-0,13)	0,1	0,04 (0,01-0,06)	1,0	Ikke rapportert
A4	0,75	0,03 (0,22-0,31)	0,1	0,03 (0,02-0,04)	1,5	0,67 (0,60-0,74)
A5	0,5	0,13 (0,1-0,19)	0,2	0,07 (0,06-0,07)	0,5	0,16 (0,12-0,36)
A6	0,4	0,19 (0,09-0,34)	0,2	0,12 (0,1-0,13)	1,0	0,44 (0,39-0,55)



Figur 4.5.1: Grafisk fremstilling av urenheter for virkestoff A

4.5.2 Virkestoff B

Alle preparater har den kjente urenheten innenfor grensen fra retningslinjen med unntak av original B. Original B har angitt 0,8 % grense for kjent urenheter (se tabell 4.5.2). Også her har alle preparatene den kjente urenheten innenfor grensen som gjelder.

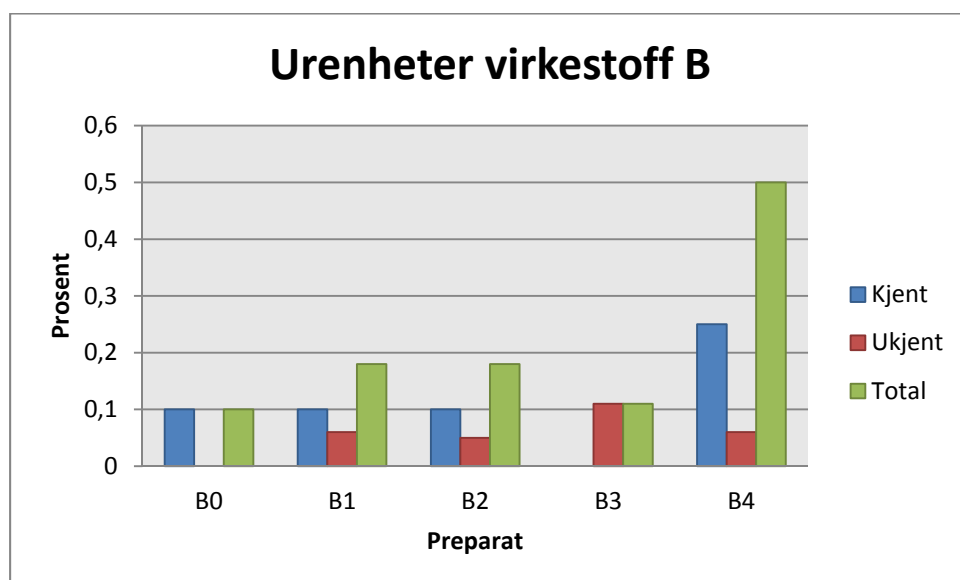
Alle preparatene har satt en grense for de ukjente urenheterne lik grensen i retningslinjen. Også her har alle preparatene de ukjente urenheterne innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.2).

Resultatene for de totale urenheterne viser at grensen for de ulike preparatene er forskjellig (se tabell 4.5.2). Alle verdiene for alle preparater ligger innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.2)

Figur 4.5.2 viser at det er generikum B4 som har høyeste resultater for kjent og totale urenheter, mens B3 har høyere resultat for ukjente urenheter.

Tabell 4.5.2: Viser kjent, ukjente og totale urenheter for virkestoff B

Preparat	Beslektede urenheter					
	Gjennomsnitt (min-maks)					
	Kjent, spesifisert nedbrytningsprodukt		Andre ukjente		Totalt	
	Grense	Resultater	Grense	Resultater	Grense	Resultater
B0	0,8	0,1 (0,1-0,1)	0,2	< 0,1	1,0	0,1 (0,1-0,1)
B1	0,5	0,10 (0,05-0,31)	0,2	0,06 (0,05-0,07)	2,5	0,18 (0,06-0,62)
B2	0,5	0,10 (0,05-0,31)	0,2	0,05 (0,05-0,07)	2,5	0,18 (0,06-0,62)
B3	0,2	< 0,1	0,2	0,11 (0,11-0,11)	1,0	0,11 (0,11-0,11)
B4	0,5	0,25 (0,17-0,29)	0,2	0,06 (0,05-0,08)	1,0	0,50 (0,28-0,11)



Figur 4.5.2: Grafisk fremstilling av urenheter for virkestoff A

4.5.3 Virkestoff C

Alle preparatene har den kjente urenheten innenfor grensen fra retningslinjen. Grensen alle preparatene har angitt for kjent urenhet er 0,02 % (se tabell 4.5.3). Alle resultatene er innenfor grensen. For generikum C3 er urenheten på mindre enn laveste grense som er på <0,0006 %.

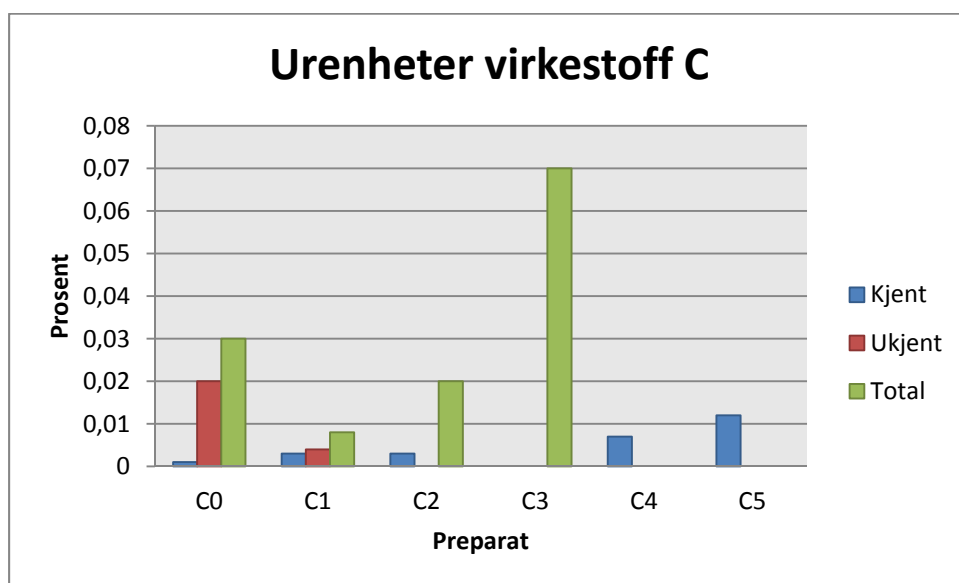
Alle preparatene har satt en grense for de ukjente urenhetene i sitt preparat lik grensen fra retningslinjen. Også her har alle preparatene de ukjente urenhetene innenfor denne grensen (se tabell 3C). For generika C2,C3 og C4 ble det ikke funnet noen ukjent urenhet.

Grensen for de totale urenhetene er ikke like for de ulike preparatene (se tabell 4.5.3). Alle resultatene for alle preparater ligger innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.3). For generikum C4 ble det ikke rapportert noen resultater for de totale urenhetene.

Figur 4.5.3 viser at generikum C3 har et resultat som er ganske høy i forhold til de andre produsentene. Selv om dette resultatet er høyere enn for de andre preparatene er det svært lavt sammenlignet med grensene fra retningslinjen og derfor ikke noe å bry seg om.

Tabell 4.5.3: Viser kjent, ukjente og totale urenheter for virkestoff C

Preparat	Beslektede urenheter					
	Gjennomsnitt (min-maks)					
	Kjent, spesifisert nedbrytningsprodukt ⁵⁾		Andre ukjente		Totalt	
Grense	Resultater	Grense	Resultater	Grense	Resultater	
C0	0,02	0,001 (0-0,01)	0,1	0,02 (0,01-0,03)	0,5	0,03 (0,02--0,04)
C1	0,02	0,003 (0,003-0,003)	0,1	0,004 (0,001-0,008)	0,5	0,008 (0,004-0,016)
C2	0,02	0,003 (0,002-0,005)	0,1	Ikke rapportert	0,5	0,02 (0,01-0,03)
C3 ⁴⁾	0,02	< 0,0006 %	0,1	Ikke rapportert	0,5	0,07 (0,04-0,09)
C4	0,02	0,007 (0,007-0,008)	0,1	Ikke rapportert	1,0	Ikke rapportert
C5	0,02	0,012 (0,012 -0,012)	0,1	<0,1	1,0	< 0,05



Figur 4.5.3: Grafisk fremstilling av urenheter for virkestoff A

4.5.4 Virkestoff D

Alle preparater har den kjente urenheten innenfor grensen fra retningslinjen med unntak av original D. Original D har angitt 0,5 % grense for kjent urenhet (se tabell 4.5.4). Også her har alle preparatene den kjente urenheten innenfor som gjelder. For virkestoff D ble den kjente urenheten ikke funnet, unntatt generikum D1 som har lave resultater for kjent urenhet.

Alle preparater har de ukjente urenhetene innenfor grensen fra retningslinjen. Også her har alle preparatene de ukjente urenhetene innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.4).

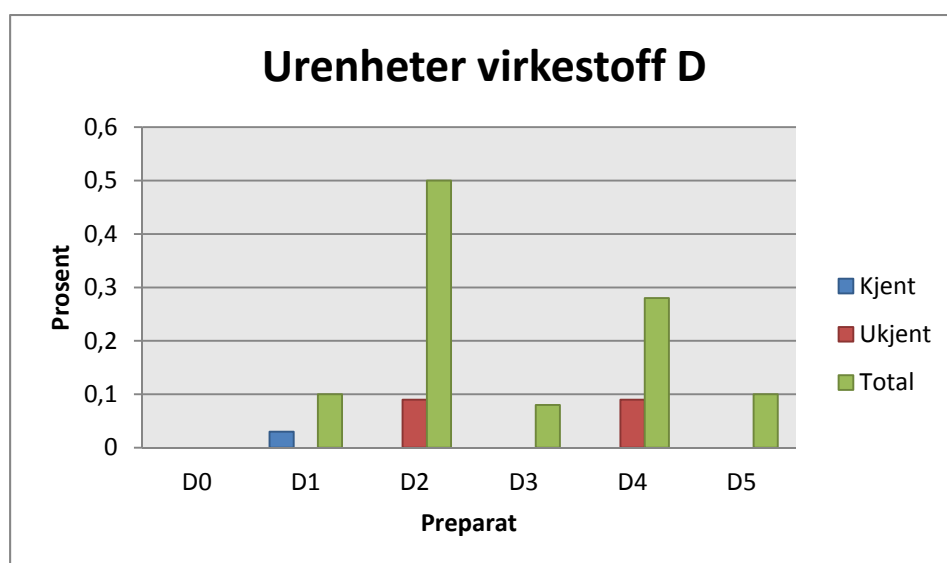
Resultatene for de totale urenhetene viser at grensen for de ulike preparatene er forskjellig (se tabell 4.5.4). Alle verdiene for alle preparater ligger innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.4)

Tabell 4.5.4 viser at det er relativt lave tall for alle urenhetene og det kan derfor tenkes at dette virkestoffet ganske stabilt.

Figur 4.5.4 viser at det er generikum D2 som har høyest resultater for ukjent og totale urenheter.

Tabell 4.5.4: Viser kjent, ukjente og totale urenheter for virkestoff D

Preparat	Beslektede urenheter					
	Gjennomsnitt (min-maks)					
	Kjent, spesifisert nedbrytningsprodukt ⁵⁾		Andre ukjente		Totalt	
	Grense	Resultater	Grense	Resultater	Grense	Resultater
D0	0,5	Ikke rapportert	0,2	Ikke rapportert	2,0	Ikke rapportert
D1	0,1	0,03 (0,03-0,03)	0,2	< 0,2	1,0	0,1 (0,05-0,17)
D2	Ikke rapportert	Ikke rapportert	0,1	0,09 (0,07-0,11)	2,0	0,50 (0,40-0,60)
D3 ⁴⁾	Ikke rapportert	Ikke rapportert	0,2	< 0,05	1,0	0,08 (0,06-0,12)
D4	0,2	Ikke oppgitt	0,2	0,09 (0,08-0,09)	1,0	0,28 (0,16-0,31)
D5 ⁴⁾	Ikke rapportert	Ikke rapportert	0,2	< 0,05	1,0	0,10 (0,08-0,13)



Figur 4.5.4: Grafisk fremstilling av urenheter for virkestoff D

4.5.5 Virkestoff E

Alle preparater har den kjente urenheten innenfor grensen som er angitt i retningslinjen. I tillegg har alle preparatene resultatene for den kjente urenheten innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.5)

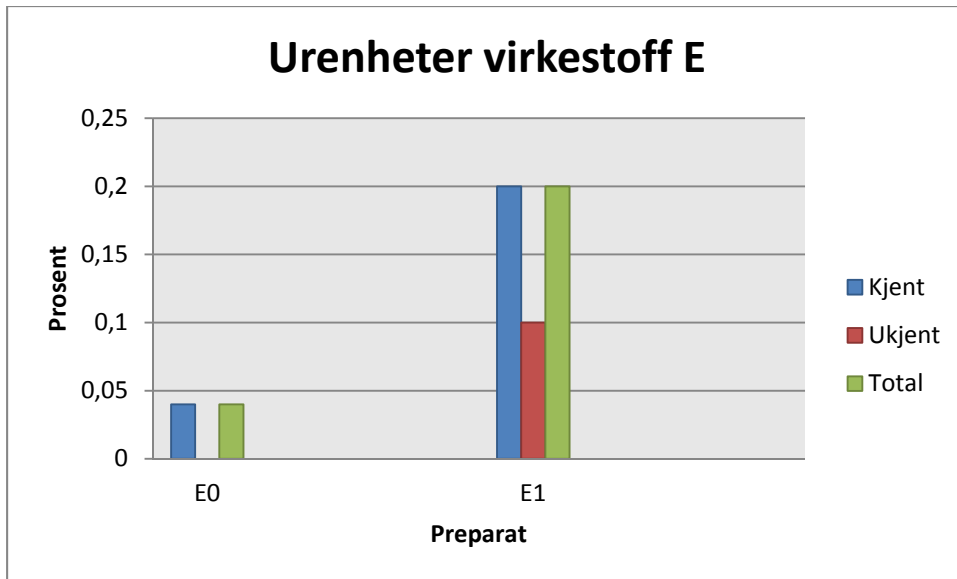
Alle preparater har grensen for de ukjente urenheterne under grensen som er angitt i retningslinje. Også her har alle preparatene de ukjente urenheterne innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.5).

Resultatene for de totale urenheterne viser at grensen for de ulike preparatene er forskjellig (se tabell 4.5.5). Alle verdiene for alle preparater ligger innenfor grensen som gjelder (se tabell 4.5.5)

Figur 4.5.5 viser at det er generikum E1 som har høyest resultater for kjent, ukjente og totale urenheter.

Tabell 4.5.5: Viser kjent, ukjente og totale urenheter for virkestoff D

Preparat	Beslektede urenheter					
	Gjennomsnitt (min-maks)					
	Kjent, spesifisert nedbrytningsprodukt		Andre ukjente		Totalt	
Grense	Resultater	Grense	Resultater	Grense	Resultater	
E0	0,1	0,04 (0,04-0,05)	0,1	Overholder krav	0,5	0,04 (0,04-0,05)
E1	0,3	0,2 (0,10-0,20)	0,2	0,1 (0,1-0,1)	0,7	0,2 (0,1-0,3)



Figur 4.5.5: Grafisk fremstilling av urenheter for virkestoff E

4.6 Sammendrag

Resultatene viser at grensene for hvert enkelt produkt både for original og generika er forskjellig, men at det er små forskjeller mellom produktene.

For BE er det bare C_{max} verdien ved to av tilfellene som er utenfor den angitte grensen. Dosevariasjon er innenfor grensen på 15 (AV), men enkelte produsenter har høye resultater som 10 og 15.

Enkelte av resultatene for kjente og ukjente urenheter ligger utenfor grensen som er angitt i retningslinjer, men alle urenheter er innenfor de grensene som er angitt av produsenten selv. Og godkjent av legemiddelmyndighetene.

Resultatene for oppløsningshastighet ligger også innenfor de gitte grensene.

5. Diskusjon

5.1 Bioekvivalens

5.1.1 Virkestoff A

Original A er et legemiddel hvor den aktive metabolitten har virkning i tillegg til virkestoffet. Ifølge preparatomtalen må virkestoffet hydrolyseres i leveren for å bli omdannet til den aktive metabolitten. Det har derfor blitt rapportert BE-verdier både for virkestoffet og den aktive metabolitten. Tabell 4.1.1 viser at det bare har blitt oppgitt verdier både for virkestoff og aktiv metabolitt for generika A4 til A6, men ikke for A1 til A3. Når produsentene søker MT utarbeider de den dokumentasjonen de mener er nødvendig, og dette blir vurdert av myndighetene. For dette virkestoffet har det altså blitt godkjent BE-studier som bare undersøker virkestoffet, BE-studier som bare undersøker den aktive metabolitten og BE-studier som undersøker begge.

Tabell 4.1.1 viser også at BE-resultatene for generika A1 og A2 er like. Det kan være tilfeldig men det kan også skyldes at de to generiske legemidlene egentlig er samme preparat. De kan være laget på samme fabrikk og de kan være undersøkt i den samme BE-studien. Produsenten for disse generika vil da være den samme som videre har gitt informasjonen til to produsenter som har hver sin MT. Selv om BE-resultatene er like for generika A1 og A2, viser tabell 4.4.1 og 4.5.1 at resten av resultatene ikke er like for de andre parameterne. En årsak til dette kan være at den enkelte produsent har oppdatert sine resultater etter at produktet fikk MT og dermed fått andre resultater. Eller det kan skyldes at MT-innehaverne har fått tilgang på ulike batcher, som dermed ikke har identiske analyseresultater.

BE-verdiene som er T/R ratioen skal ligge innenfor et intervall på 80-125 %. Tabell 4.1.1 viser at C_{\max} verdien for den aktive metabolitten i generikum A6 er utenfor denne grensen. Verdien for C_{\max} T/R ratio er på 128 %, med 90 % konfidensintervall (k.i) 116-140 og i og med at den har blitt tatt med i dokumentasjonen for MT har produsenten dokumentert hvorfor denne verdien kan godtas her. Denne forskjellen har blitt akseptert av myndighetene og resultatene er funnet godkjent. Det kan ha blitt vurdert at for dette virkestoffet er ikke C_{\max} avgjørende for effekt og sikkerhet, eller det kan ha blitt lagt vekt på at resultatene for virkestoffet ligger innenfor de vanlige grensene

5.1.2 Virkestoff B

Tabell 4.1.2 viser at resultatene for BE for generika B1 og B2 er utenfor intervallet på 80-125 %. Dette er også dokumentert i søknaden for MT under modul 2 og 5. Her står det at BE ikke oppfyller kravene for BE og derfor er ikke generika B1 og B2 bioekvivalente. Ved grundigere studie av dokumentene har det blitt funnet at det ble gjort en BE-studie til på en annen styrke hvor 26 personer ble inkludert. Resultatet som ble representert var fra 25 og ikke 26 personer. Den ene personen som har blitt tatt ut av studiene har ikke påvirket utfallet av resultatet. I tillegg kan det være noe forskjell på studiene. De nye resultatene for BE for AUC er 100,1 (90,2- 111,1) og for C_{max} 105,5 (94,3- 118,1). Disse resultatene viser at generika B1 og B2 er bioekvivalent med originalproduktet.

I tillegg viser tabell 4.1.2 at generika B1 og B2 har helt like resultater for alle parametere. Dette skyldes mest sannsynlig som nevnt tidligere at en fabrikant leverer til to produsenter som har hver sin MT. I andre tilfeller kan det være at det er én MT innehaver som har flere markedsføringstillatelser. Slike produkter kalles gjerne duplikater (71), men for pasientene ser de ut som vanlige generika. Dette kan være gunstig for å øke markedsandelen hvis det for eksempel er ti generika på legemiddelmarkedet, eier denne produsenten tre av dem. Duplikat er uavhengige godkjente legemidler. Søknadene viser til samme dokumentasjon(modul 2-5), men har forskjellige navn og kan ha samme eller forskjellig MT innehaver (71).

Ved en BE-studie er det som oftest nok å gjøre en studie på en styrke og ikke alle styrker (24). Selv om det normalt holder å ta BE på en styrke ble det gjort to studier på hver sin styrke av generikum B3. Ved BE-studie for den ene styrken var det en 2-ways-cross-over studie med 38 friske personer. Mens ved BE-studie for den andre styrken var det 4-ways-cross-over studie med 16 friske personer. Ved flere mennesker i en studie blir konfidensintervallet smalere, altså mer presist. Begge resultatene for BE viser at resultatene er innenfor grensen på 80-125 % (se tabell 4.1.2).

5.1.3 Virkestoff C

For original C og generika C1 til C5 er alle resultatene innenfor intervallet 80-125 %. Det ble også gjort BE-studier for to styrker av generikum C4 (se tabell 4.1.3).

5.1.4 Virkestoff D

For generika D1 til D5 er det angitt to verdier for BE. Dette fordi dette er et legemiddel hvor både virkestoffet og den aktive metabolitten har en effekt. Dermed har både virkestoffet og

metabolitten blitt undersøkt for å avgjøre om produktene er bioekvivalente. Tabell 1D viser også at 90 % k.i for C_{\max} for generikum D2 ligger utenfor intervallet på 80-125 %. Resultatet for denne verdien er 76,7 %. Dette har blitt godkjent selv om denne verdien ikke møter kravet for C_{\max} (80-125 %) (se tabell 4.1.4). Virkestoff D er et legemiddel som tas daglig hvor AUC er viktigst for effekten. Verdien for C_{\max} er antagelig mest knyttet til bivirkninger og siden resultatet antydte lavere C_{\max} for generikum D2 enn for original ble dette ikke ansett som noe sikkerhetsrisiko.

Et annet argument for at dette har blitt godkjent er at det har liten klinisk relevans ved bytte mellom original og generisk legemiddel i praksis. Dette virkestoffet har bare 1/40 til 1/10 av aktiviteten av metabolitten og blir raskt omdannet til metabolitten in vivo. Det har derfor blitt lagt størst vekt på resultatene for den aktive metabolitten. Disse resultatene er innenfor de vanlige grensene.

5.1.5 Virkestoff E

Resultatene for original E er oppgitt uten et punkttestimat og mangler derfor T/R ratio, men 90 % konfidensintervall ligger innenfor 80-125 % (se tabell 4.1.5).

5.2 Kvantitativ bestemmelse (assay)

Resultatene for kvantitativ bestemmelse viser original A, B, generika A1 til A6 og generika B1 til B4 at alle verdiene er innenfor grensen 95-105 % (se tabell 4.4.1 og 4.4.2). I tillegg har ikke alle produsenter gjort en kvantitativ bestemmelse på alle styrkene, noe som er greit. Produsenten har resultater for alle batcher som blir laget, dermed også av alle strykene, mens i dokumentasjonen som blir sendt inn til Statens legemiddelverk, blir det nødvendigvis ikke lagt ved dokumentasjon for alle styrker. For hvis det er tre styrker for et legemiddel 10, 20 og 30 mg og er laget etter samme produksjonsprinsipp kan det være greit og bare vise til resultater for 10 og 30 mg.

Det ble tatt med ni paralleller av original C fordi her har det blitt testet med tre forskjellige prosesser hvor hver prosess har 3 paralleller.

5.3 Dosevariasjon

Dosevariasjon for generikum A1 viser ett resultat på AV 10. Den høyeste tillatte verdien for dosevariasjon er 15. AV er et uttrykk for dosevariasjon i tablettene, altså hvor stor forskjell det er mellom tablettene. Jo mindre resultatet for AV er jo bedre er det. Ett resultat på 10 er per definisjon helt greit, men er noe høyere enn hva resultatet pleier å være (AV 4)(66)(se tabell

4.4.1). Ofte blir det kun rapportert av produsenten at de overholder kravet til dosevariasjon uten at det blir angitt resultater.

For original B og generika B1 til B4 er alle AV verdiene godt innenfor maksverdien på 15. Dette tyder på at resultatene på alle produktene har liten variasjon (se tabell 4.4.2).

For generikum C4 og C5 ble det ikke funnet resultater for dosevariasjon i dokumentet fra produsenten (se tabell 4.4.3).

For generikum E1 er det oppgitt en AV verdi på 15. Denne verdien er helt på grensen til hva som kan godtas, men er per definisjon godkjent. En så høy verdi er uvanlig. Det er ikke noe i BE-resultatene som tyder på at preparatet er variabelt (se tabell 4.4.5).

5.4 Oppløsningshastighet

Virkestoff A og virkestoff C til E har 30 minutter som oppløsningshastighetsgrense, mens virkestoff B har 30, 45 og 60 minutter for de ulike preparatene. Det er altså forskjellige krav fra produsent til produsent (se tabell 4.4.1 til 4.4.5).

Det er ikke lett å sammenligne resultatene av oppløsningshastighet for de ulike preparatene. Alle preparatene overholder sine krav, men kravene varierer, både mellom seriene med virkestoffer og innenfor en gruppe generika. Ph. Eur 5.17.1 (58) gir veiledning til hvordan slike grenser skal fastsettes. I tillegg angir retningslinjen for BE-studier at kravet til oppløsningshastighet skal settes i forhold til resultatene som ble oppnådd for biobatchen. Ettersom at hvert preparat har definert hver sin biobatch, er det derfor ikke unaturlig at disse kravene settes ulikt fra preparat til preparat. Dessuten er testene og kravene til hvert preparat konfidensiell informasjon, og det er derfor ikke rimelig å kreve at et nytt generikum skal ha samme krav til oppløsningshastighet som referansepreparatet eller andre generika har.

Dermed overholder alle preparater som har blitt undersøkt sine krav til oppløsningshastighet.

Det er ikke nødvendig at generika oppnår lik oppløsningshastighetsprofil som originalproduktet. I avsnitt 1.8.9 vises det til en studie av Fosamax og generika hvor forfatterne påstår at forskjeller i oppløsningshastighetsprofil mellom preparatene er et problem for klinisk effekt og sikkerhet. Men som forklart i 1.12.1 er det ikke alltid en slik sammenheng. Hvis det er vist at biobatchen er bioekvivalent med originalproduktet er det

opløsningshastighetsprofilen til biotbatchen som bestemmer krav til oppløsningshastighet for framtidige batcher

5.5 Urenheter

Resultatene for de kjente urenheter for alle produsenter for virkestoff A til E er forskjellig, men alle overholder grensene som er godkjent for deres produkt. En årsak til dette kan være at enkelte produsenter ønsker å ha strengere krav til hva de ønsker å ha som akseptabelt grense. I tillegg er dosering viktig. Jo større dose, jo mindre kan det være av kjente og ukjente urenheter. I armakopéen har det blitt oppgitt standarder for synteseurenheter i de rene virkestoffene, men ikke for nedbrytningsprodukter som testes i produktene. terskler som gjelder for urenheter i forhold til daglig dose er angitt i retningslinjer (ICH Q3B).

I og med at spesifikasjonen for hvert legemiddel er konfidensiell, begrunner hver produsent selv hvilken grense de vil sette for urenheter ved å følge retningslinjen for urenheter. Grensene godkjennes av myndighetene.

De generiske produsentene kan også kjøpe originalen fra apotek og gjøre test for å finne ut hvor mye urenheter originalen har. Ut ifra dette settes det en grense for urenheter. Som regel kan det godkjennes at grensen for generika settes «litt høyere» enn resultatene som er funnet i originalproduktet. Dette begrunnes med at originalproduktet har resultater innenfor sine grenser for urenheter, og dermed vil det være akseptabelt også for det generiske produktet.

5.5.1 Virkestoff A

Original A har grensen for den kjente urenheten utenfor terskelen på 0,5 % som er angitt i retningslinjen. Den ukjente urenheten for original A er også utenfor den gitte terskelen i retningslinjen. Terskelen er på 0,2 % mens original A har en grense på 0,25 %.

Retningslinjen ICH Q3B, «*Impurities in New Drug Products*» (65) var ikke laget på 1990 tallet når originalprodukt A ble markedsført. ICH Q3B retningslinjen kom først i 2003. Frem til da ble retningslinjen «*Specifications and Control Tests on the Finished Product*» som trådte i kraft i 1992 brukt. I denne retningslinjen var det ikke konkrete grenser for urenheter. Derfor ble grensene satt i henhold til tilgjengelige batchresultater. Den grensen som har blitt satt for hvert av preparatene har blitt funnet godkjent av myndighetene. De nyere legemidlene og generika preparatene forholder seg derimot til grensene som er angitt i retningslinjen ICH Q3B.

Generikum A4 har den kjente urenheten utenfor den maksimale grensen på 0,5 %. I dette tilfelle har høy grense (0,75 %) blitt godkjent fordi denne urenheten er den aktive metabolitten og dermed ikke giftig. Det er allikevel viktig å kontrollere nivået av denne urenheten fordi den har dårligere biotilgjengelighet eller dårlig stabilitet in vivo, men den representerer i verste fall kun en nedgang i kvantitativ bestemmelse.

5.5.2 Virkestoff B

Grensen for original B for den kjente urenheten er utenfor terskelen på 0,5 % som er angitt i retningslinjen. Dette har blitt godkjent fordi original B er et gammelt produkt hvor grensene for urenheter er toksikologisk begrunnet. Dette framkommer av dokumentasjonen som har blitt gitt av produsenten.

5.5.3 Virkestoff C

For virkestoff C var alle grensene for de ulike produsentene innenfor den gitte terskelen både for kjent og ukjente urenheter.

5.5.4 Virkestoff D

Grensen for original D for den kjente urenheten er utenfor terskelen på 0,2 %. Årsaken til dette er igjen at dette legemiddelet fikk MT på 1990 tallet og da var ikke retningslinjen ICH Q3B for urenheter laget. ICH Q3B retningslinjen kom først i 2003 som nevnt tidligere og fram til da var det ikke konkrete grenser for urenheter.

Den kjente urenheten har ikke blitt oppgitt eller ikke funnet for original D og generika D1 til D5. En årsak til dette kan være at det ble brukt et kombinasjonspreparat for å få dokumentasjon om virkestoff D. Det har blitt sett at det har vært fokus på urenheter til det andre virkestoffet som ikke var aktuell i denne sammenhengen. Det har også blitt gjort et forsøk på å gå inn på enkelte av produsentene som bare har virkestoff D markedsført i et legemiddel og ikke i kombinasjonspreparat for å få resultater på urenheter, men det ble ikke funnet noen resultater for urenheter. Dette er spesielt tilfelle for original D hvor verken den kjente, ukjente eller totale urenheten har blitt oppgitt.

For den ukjente urenheten for generika D1 til D5 har det blitt oppgitt at resultatet som ble funnet er mindre enn den oppgitt grensen. Det er bare generikum D2 som har oppgitt resultatet for den ukjente urenheten.

Resultatene tyder på at dette er et stabilt virkestoff.

5.5.5 Virkestoff E

For virkestoff E var alle grensene for de ulike produsentene innenfor den gitte terskelen både for kjent, ukjent og totale urenheter. Generikum E1 har mindre streng grense enn original E, men resultatene er fortsatt innenfor de gitte grensene og derfor er det godkjent.

5.6 Sammendrag

I avsnitt 5.6.1-5.6.5 beskrives det rapporterte bivirkninger som kan være knyttet til generisk bytte. Rapporten sier ikke noe om at bivirkningene kan skyldes variasjon i dosevariasjon, oppløsningshastighet, kvantitativ bestemmelse eller urenheter.

5.6.1 Virkestoff A

De fleste bivirkninger for virkestoff A er forbundet med generisk bytte fra original, men det er også rapportert tre tilfeller hvor bivirkninger har blitt meldt ved bytte fra et generisk legemiddel til et annet generisk legemiddel. Ingen av bivirkningene som har blitt meldt er alvorlige. Bivirkninger som blant annet har blitt meldt er muskelsmerter, hodepine, kløe, søvnvansker, svimmelhet, hjertebank. De samme bivirkningene er angitt i preparatomtalen for legemiddelet og kan dermed anses som kjente bivirkninger av virkestoffet. Aldersgruppen som opplevde bivirkninger er fra 59 til 91 år og det er like mange kvinner og menn. Eldre bruker som regel mer enn et legemiddel som fører til interaksjoner eller bivirkninger. Derfor kan en årsak til bivirkninger være bruk av flere legemidler samtidig.

5.6.2 Virkestoff B

Bivirkninger som har blitt rapportert for virkestoff B er pustevansker, mangel av effekt, hjertebank, kvalme, ryggmerter, hoste etc. Flere av bivirkningene er angitt i kategorien svært sjeldne, $1 < 10000$ pasienter i preparatomtalen. Også her ble bivirkningene opplevd ved bytte fra originalprodukt til generisk legemiddel eller fra et generisk legemiddel til et annet generisk legemiddel. Det er blitt rapportert flest bivirkninger om generika B2 og B3. Aldersgruppen som opplevde bivirkninger er fra 45 til 81 år og det var flest menn.

5.6.3 Virkestoff C

Bivirkninger som blant annet har blitt rapportert for virkestoff C er økt blodsukker, fluktuasjoner i blodsukkernivå, flatulens, diare, allergisk reaksjon, kvalme, smaksforstyrrelser. Kvalme, diare, oppkast, magesmerter og tap av appetitt er angitt som svært vanlige bivirkninger i preparatomtalen, mens smaksforstyrrelse er skrevet under vanlige bivirkninger. Disse kommer i behandlingens første og andre uke og avtar etterhvert. For å unngå å få disse bivirkninger lønner det seg å ta dosen fordelt på to til tre ganger om dagen.

Også her ble bivirkningene opplevd ved bytte fra originalprodukt til generisk legemiddel eller fra generisk legemiddel til generisk legemiddel. Ingen av tilfellene er rapportert alvorlige og aldergruppen er fra 39 til 68 år og det er flest menn.

5.6.4 Virkestoff D

Ingen av bivirkningene er rapportert som alvorlige for virkestoff D, men de er rapportert på grunn av generisk bytte. Bivirkninger som har blitt rapportert er mangel på effekt, hodepine, svimmelhet, tørre øyne, rennende øyne osv. Aldergruppen er fra 50 til 78 år hvor det er både kvinner og menn.

Preparatomtalen viser at bivirkninger er knyttet til hva personen bruker legemidlet for og hvilke dose som blir brukt.

5.6.5 Virkestoff E

For virkestoff E har det blitt rapport om to bivirkningstilfeller som er alvorlige. I det ene tilfelle fikk en kvinne på 56 år leddsmerter og plutselig vannlatingstrang som gjorde at livskvaliteten hennes ble redusert. Dette var bivirkning av generikum E1.

Det andre bivirkningstilfelle var en kvinne på 50 år som opplevde at sykdommen ble forverret og at det var mangel på effekt etter generisk bytte. I tillegg følte kvinnen seg bekymret og stresset. Kvinnen hadde tatt medisiner for fire måneder og følte at medisinen ikke fungerte. Kvinnen hadde tidligere stanset behandlingen to ganger i løpet av en 15 års periode og fikk da samme følelse som nå. Det ble ikke tatt andre medisiner samtidig men kvinnen hadde tidligere brukt andre legemidler mot samme sykdom. Ved generisk bytte opplevde kvinnen bivirkninger men ikke ved originalproduktet E. Ved å bytte tilbake til original E følte kvinnen seg bedre mye bedre nesten med en gang.

Andre bivirkninger som har blitt rapportert for virkestoff E er hodepine, søvnvansker, mareritt, vektøkning, kvalme, søvnighet etc. I preparatomtalen rapporteres disse som svært vanlige og vanlige bivirkninger. Aldersgruppen var 24-80 år og det er flest kvinner som opplevde bivirkninger

6. Konklusjon

I denne studien har det blitt sett på fem virkestoffer. Det ble funnet små forskjeller i den objektive kvaliteten på de undersøkte generika sammenlignet med originalpreparater og sammenlignet med hverandre. Forskjellene er ikke tilstrekkelig store til å konkludere om det virkelig er forskjell mellom originalprodukt og generika.

Disse fem virkestoffene har blitt valgt basert på rapporter om bivirkninger knyttet til generiske bytte. Valg av kvalitetsparametere ble gjort ut ifra at eventuelle forskjeller i disse parameterne lett kunne forklare de observerte problemene knyttet til generisk bytte. Ut ifra dette materialet er det derfor ikke mulig å si at disse bekymringer for disse fem virkestoffene kan knyttes til målbare forskjeller mellom preparatene. De rapporterte bivirkningene skyldes da sannsynligvis ikke dårlig kvalitet av generika men heller andre ting som for eksempel pasientens usikkerhet.

Dårlig kvalitet og ubehag knyttet til generika er en problemstilling som mange er opptatt av, både blant pasienter og helsepersonell. Omfanget av denne studien er begrenset og derfor vil det være nyttig med videre studier av flere virkestoffer hvor de samme kvalitetsparameterne undersøkes. Med flere studier kan det kanskje etterhvert konkluderes om det er virkelig forskjell mellom originalproduktet og generika.

7. Referanser

1. Granås AG. Farmasihistorie. Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget; 2010. p. 15-28.
2. Hauge MS. Legmidler og juss: Fagbokforlaget; 2007.
3. Granås AG. 4.1 Fremveksten av moderne legemiddelindustri. Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget; 2010. p. 87-93.
4. Stig P-B, Knut, E. Rasmusen. Legemiddelanalyse. Bergen: Fagbokforlaget 2004.
5. Kormeset PO. 4.2 Veien fra ide til legemiddel på apotek. Samfunnsfarmasi- Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget; 2010. p. 93-7.
6. Statens legemiddelverk. Om legemiddelverket. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 01/05/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Om_Legemiddelverket/Sider/default.aspx.
7. Statens legemiddelverk. Legemiddelverkets oppgaver. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 16/04/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Om_Legemiddelverket/Oppgaver/Sider/default.aspx.
8. Svanqvist K. 3.6 Offentlige myndigheter. Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget 2010. p. 75-7.
9. Statens legemiddelverk. Slik godkjennes legemidler. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 12/05/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/Slik_godkjennes_legemidler/Sider/default.aspx.
10. European Union. How the EU works. European Union; [Accessed 07/05/2014]; Available from: http://europa.eu/about-eu/index_da.htm.
11. European Union. European Commission. European Union; [Accessed 07/05/2014]; Available from: http://europa.eu/about-eu/institutions-bodies/european-commission/index_en.htm.
12. European Medicines Agency. What we do. London: European Medicines Agency; [Accessed 16.02.2014]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42.
13. European Union. CHMP. European Union; [Accessed 01/05/2014]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a.
14. Statens legemiddelverk. Søknad om markedsføringstillatelse. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 06/11/2013]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/soknad_om_markedsforingstillatelse/Sider/default.aspx.
15. Statens legemiddelverk. Fornyelse av markedsføringstillatelse. Oslo: Statens legemiddelverk; [06.11.2013]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/fornyelse/Sider/default.aspx.
16. FOR-2009-12-18 nr 1839. Forskrift om legemidler. [Accessed 25/04/2014]; Available from: <http://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839>.
17. European Medicines Agency Cfmpfhu. Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure London: European Medicines Agency; 2012 [EMA/CHMP/2990/00 Rev.4]; Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2012-06_gpr.pdf.
18. European Medicines Agency Cfmpfhu. Guideline on the processing of renewals in the mutual recognition and decentralised procedures. London: European Medicines Agency;

- 2008 [cited Accessed 30/09/2013 Doc.Ref, Rev.4, February 2008]; Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/renewal_guid_final_feb2008_en.pdf.
19. European Union. Central authorisation of medicines. European Union; [cited Accessed 01/05/2014]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47.
 20. Statens legemiddelverk. Prosedyre for godkjenning av legemidler. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 12/05/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/Slik_godkjennes_legemidler/Sider/Prosedyre-for-godkjenning-av-legemidler.aspx.
 21. Lovdata. Legemiddelforskriften. Norge: Helse og omsorgsdepartementet; 2010.
 22. Zhang X, Zheng N, Lionberger RA, Yu LX. Innovative approaches for demonstration of bioequivalence: the US FDA perspective. *Ther Deliv.* 2013;4(6):725-40. Epub 2013/06/07.
 23. Løseth K. 4.3 Kliniske studier. Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget 2010. p. 97-105.
 24. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation of bioequivalence. London: European Medicines Agency; 2010 [Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
 25. Statens Legemiddelverk. Dokumentbeskyttelse og patent. Oslo: Statens Legemiddelverk; [Accessed 06/11/2013]; Available from: http://www.slv.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/soknad_om_markedsforingstillatelse/Sider/Dokumentbeskyttelse-og-patent.aspx.
 26. Europaparlaments-og rådsdirektiv 2001/83/EF C 6. november 2001 om innføring av fellesskapsregelverk for legemidler til mennesker. ed.
 27. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Viridis A, Massimetti G, Gori G, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(1):34-42. Epub 2009/08/08.
 28. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther.* 2003;25(11):2875-90. Epub 2003/12/25.
 29. Statens legemiddelverk. Generika – samme virkestoff i samme mengde, forskjellig navn på medisiner. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 06/11/2013]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/hva-bestaar-medisiner-av/generika/Sider/default.aspx.
 30. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2179-89. Epub 2009/07/16.
 31. Barrett MW. Prescribing generic antiepileptic drugs: Issues and concerns for nurse practitioners. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010;22(6):300-4. Epub 2010/06/12.
 32. Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur J Pharm Sci.* 2006;28(1-2):1-6. Epub 2006/01/18.
 33. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother.* 2006;40(1):15-20. Epub 2005/11/24.
 34. Hakonsen H, Toverud EL. Special challenges for drug adherence following generic substitution in Pakistani immigrants living in Norway. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(2):193-201. Epub 2010/12/17.

35. Toverud EL, Roise AK, Hogstad G, Wabo I. Norwegian patients on generic antihypertensive drugs: a qualitative study of their own experiences. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(1):33-8. Epub 2010/11/26.
36. Hakonsen H, Hopen HS, Abelsen L, Ek B, Toverud EL. Generic substitution: a potential risk factor for medication errors in hospitals. *Adv Ther.* 2010;27(2):118-26. Epub 2010/03/20.
37. Hakonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud EL. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2515-21. Epub 2009/08/28.
38. Hassali MA, Shafie AA, Jamshed S, Ibrahim MI, Awaisu A. Consumers' views on generic medicines: a review of the literature. *Int J Pharm Pract.* 2009;17(2):79-88. Epub 2010/03/11.
39. LOV-2000-06-02 nr 39. Lov om apotek. [Accessed 30/04/2014]; Available from: <http://lovdata.no/dokument/NL/lov/2000-06-02-39?q=apotekloven>.
40. L A Reppe HS-N, P Harg, A B Hegge, A K Lillefloth, I Buajordet. Bivirkninger ved generisk bytte i 2005. *Tidsskrift Norske Legeforening* 2008;128:2696 – 700.
41. Toverud E-L. Legemiddelbehandling. Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget; 2010. p. 196-201.
42. Bakken K. 5.1 Kommunikasjon. Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget; 2010. p. 119-25.
43. Rørvik EM. 11.2 Legemiddelpolitikk, legemiddelkostnader og kostnader. Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget 2010. p. 246-55.
44. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7(1):98-105. Epub 2005/06/18.
45. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther.* 2007;29(2):334-41. Epub 2007/05/03.
46. Epstein S, Cryer B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, et al. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):781-9. Epub 2003/12/23.
47. Statens legemiddelverk. Trinnpriis. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 13/04/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/pris-paa-legemidler/trinnpris/Sider/default.aspx.
48. Tidsskrift A. Norske legemiddelpriser. Apotekforeningens Tidsskrift; [01/05/2014]; Available from: [http://www.apotektidsskrift.no/utskrift.php?seks_id=8496&utgave=.](http://www.apotektidsskrift.no/utskrift.php?seks_id=8496&utgave=)
49. Statens legemiddelverk. Om byttelisten. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 16/04/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/medisinbytte_i_apotek/Om%20byttelisten/Sider/default.aspx.
50. Statens legemiddelverk. Hvordan kommer et legemiddel på byttelisten. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 16/04/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/medisinbytte_i_apotek/Hvordan-kommer-et-legemiddel-paa-byttelisten/Sider/default.aspx.
51. Anne Elise Eggen KB. Legemiddelbruk i befolkningen. Samfunnsfarmasi- Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Bergen: Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS. p. 155-65.
52. Redaksjonen. Bioekvivalens og medisinsk likverdighet. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift;* 2013 [30/10/2013]; Available from: <http://www.farmatid.no/#!/artikler/bioekvivalens-medisinsk-likeverdighet>.

53. Lee HL, Kan CD, Yang YJ. Efficacy and tolerability of the switch from a branded to a generic warfarin sodium product: an observer-blinded, randomized, crossover study. *Clin Ther.* 2005;27(3):309-19. Epub 2005/05/10.
54. Mendes GD, Babadopulos T, Bau FR, Chen LS, De Nucci G. Comparative bioavailability of two escitalopram formulations in healthy human volunteers. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics.* 2010;48(8):554-62. Epub 2010/07/24.
55. Khandave SS, Sawant SV, Sahane RV, Murthi V, Dhanure SS, Surve PG. Bioequivalence study of two losartan tablet formulations with special emphasis on cardiac safety. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics.* 2012;50(5):349-59. Epub 2012/05/01.
56. Shi S, Liu Y, Li Z, Wu J, Zhou X, Zeng F. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of a generic formulation of exenatide: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy Chinese volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2012;62(2):75-82. Epub 2012/02/22.
57. Dissolution test for solid dosage forms, kapittel 2.9.3. Den europeiske farmakope: Europarådet, Strasbourg Cedex, Frankrike.
58. Recommendations on dissolution testing, kapittel 5.17.1. Den europeiske farmakope: Europarådet, Strasbourg Cedex, Frankrike.
59. Pharmacorama drug knowledge. Single administration by oral route of 3 drugs with different intestinal absorption rates. [Accessed 10/09/2014]; Available from: <http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Kinetics-8.php>.
60. Redaksjonen. Formulering av legemidler- et satsingsområde. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift; 2013 [Accessed 30/10/2013]; Available from: <http://www.farmatid.no/artikler/formulering-av-legemidler-et-satsingsomrade>.
61. Homsek I, Parojcic J, Dacevic M, Petrovic L, Jovanovic D. Justification of metformin hydrochloride biowaiver criteria based on bioequivalence study. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(9):553-9. Epub 2010/12/02.
62. Statens legemiddelverk. Spørsmål og svar om bivirkninger av legemidler. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 01/05/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/sporsmaal_og_svar_bivirkninger/Sider/default.aspx.
63. Statens legemiddelverk. Bivirkningsmelding for helsepersonell. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 01/05/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/helsepersonellmelding/Sider/default.aspx.
64. Statens legemiddelverk. Meld bivirkninger. Oslo: Statens legemiddelverk; [Accessed 20/04/2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/Sider/default.aspx.
65. European Medicines Agency. ICH Q3B- Impurities in New Medicinal Products. London: European Medicines Agency; 2006 [Doc. Ref; CPMP/ICH/2738/99]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002676.pdf.
66. Holte Ø. 2014.
67. Sabroe TP, Sabers A. Progressive anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with change of drug product. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(6):428-31. Epub 2008/01/22.
68. Fuglsang A, Holte O, Madsen S. Comment on 'Progressive anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with change of drug product' by Sabroe and Sabers. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):136-7; author reply 8. Epub 2008/06/04.
69. Uniformity of dosage units, kapittel 2.9.40. Den europeiske farmakope: Europarådet, Strasbourg Cedex, Frankrike.
70. Uniformity of mass of single-dose preparations, kapittel 2.9.5. Den europeiske farmakope: Europarådet, Strasbourg Cedex, Frankrike. .

71. European Medicines Agency C-oGfMRaDP-H. Recommendation on multiple/duplicate applications in mutual recognition and decentralised procedures. London: European Medicines Agency; 2007
72. Taber's cyclopedic medical dictionary Edition 171993.

Vedlegg 1

Definisjoner

Biotilgjengelighet:

Hvilken andel av dosen som blir absorbert og blir tilgjengelig i plasma, og dessuten hvor raskt denne andelen av dosen blir tilgjengelig (72)

Bioekivalent:

Det å ha samme biologiske effekt som legemiddelet det er sammenlignet med (72)

In vivo:

I kroppen eller den levende organismen (72)

Biowaiver:

Sammenligning av in vitro oppløsningshastigheter som erstatning av bioekvivalensstudium(24)

Legemiddel: *ethvert stoff, droge eller preparat som*

- 1) utgis for å være egnet til å forebygge, lege eller lindre sykdom, sykdomssymptomer eller smerter, eller påvirke fysiologiske funksjoner hos mennesker eller dyr; eller*
- 2) kan anvendes eller gis til mennesker eller dyr for å gjenopprette, endre, eller påvirke fysiologiske funksjoner gjennom en farmakologisk, immunologisk eller metabolsk virkning, eller for å påvise sykdom (16).*

Referanselegemiddel: *et legemiddel som er godkjent etter sknad utformet i samsvar med kravene i § 3-4 til § 3-7 (16)*

Generisk legemiddel: *Et legemiddel som har samme kvalitative og kvantitative sammensetning av virkestoff og samme legemiddelform som referanselegemidlet, og hvis bioekvivalens med referanselegemidlet er påvist ved relevante biotilgjengelighetsstudier. Forskjellige legemiddelformer med umiddelbar frisetting til oral bruk betraktes som en og samme legemiddelform. De forskjellige salter, estere, etere, isomerer, blandinger av isomerer, komplekser eller derivater av et virkestoff betraktes som samme virkestoff med*

mindre forskjellen medfører et betydelig avvik i egenskaper med hensyn til sikkerhet og/eller effekt (16).

.Nytte-/risikoforhold: En vurdering av legemidlets positive terapeutiske effekt i forhold til den risiko som er beskrevet i bokstav l) (16).

Bivirkning: *skadelig og utilsiktet virkning av et legemiddel (16).*

Nedbrytningsprodukt: *Er en urenhet fra en kjemisk endring i legemiddelsubstansen som oppstår ved laging og /eller lagring av det nye legemiddelet ved påvirkning av for eksempel lys, temperatur, pH, vann eller ved reaksjon med et hjelpestoff eller umiddelbar lukket system(65)*

Urenhet: *Enhver komponent av det nye legemiddel som ikke er en legemiddelsubstans eller en hjelpestoff i stoffet produktet (65)*

Vedlegg 2

Original D

Fra RSD verdi til AV verdi:

Formel: $|M - \bar{X}| + ks$

M: Fullstendig definisjon er angitt i Ph. Eur 2.9.40 (69) for dette formålet er det tilstrekkelig å er fra farmakopee (et mål på

\bar{X} : er gjennomsnitt verdien

K: er fra farmakopee

S: er RDS verdi

For den ene styrken

- | | | |
|-------------------|-------------------|---|
| 1. RSD verdi: 2,2 | Gjennomsnitt=98,8 | $ 98,8 - 98,8 0 + 2,4 * 2,2 = 5,6 = AV$ |
| 2. RSD verdi: 1,1 | Gjennomsnitt=99,2 | $ 99,2 - 99,2 0 + 2,4 * 1,1 = 2,7 = AV$ |
| 3. RSD verdi: 2,0 | Gj.snitt =101,6 | $ 101,5 - 101,6 0,1 + 2,4 * 2,0 = 4,9 = AV$ |

For den andre styrken

- | | | |
|-------------------|-------------------|---|
| 1. RSD verdi: 1,3 | Gjennomsnitt=98,8 | $ 98,8 - 98,8 0 + 2,4 * 1,3 = 3,1 = AV$ |
| 2. RSD verdi: 1,5 | Gjennomsnitt=98,1 | $ 98,5 - 98,1 0,4 + 2,4 * 1,5 = 4,0 = AV$ |
| 3. RSD verdi: 1,7 | Gjennomsnitt=98,8 | $ 98,8 - 98,8 0 + 2,4 * 1,7 = 4,1 = AV$ |

Vedlegg 3

Virkestoff A

Original A tall fra 2006	Assay 95-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet Ikke oppgitt	Ukjent urenhet Ikke oppgitt	Total urenhet Ikke oppgitt	Oppløsnings- hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	99,1	Overholder krav	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	102,0
Styrke 1	99,0	Overholder krav	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	102,0
Styrke 1	99,5	Overholder krav	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	101,0
Styrke 2	99,6	Overholder krav	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	101,0
Styrke 2	99,0	Overholder krav	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	100,0
Styrke 2	99,1	Overholder krav	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	100,0
Original A fra en annen produsent, tall fra 2010	Assay 95-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,75 %	Ukjent urenhet 0,25 %	Total urenhet 1 %	Oppløsnings- hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 3	98,9	Overholder krav	0,1	0	0,1	101
Styrke 3	99,5	Overholder krav	0,1	0	0,1	100
Styrke 3	99,6	Overholder krav	0,1	0	0,1	100

Generikum A1. Tall fra 2012	Assay 95-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,5 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Total urenhet 2 %	Oppløsnings hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	97,8	7,0	0,14	0,05	0,36	100,0
Styrke 1	98,0	4,9	0,13	0,05	0,35	99,0
Styrke 1	100,9	2,6	0,19	0,06	0,55	101,0
Styrke 2	99,0	4,7	0,24	0,07	0,63	103,0
Styrke 2	98,1	4,8	0,23	0,07	0,62	95,0
Styrke 2	100,9	1,7	0,18	0,06	0,59	93,0
Styrke 3	100,4	10,4	0,13	0,06	0,45	94,0
Styrke 3	99,7	3,6	0,14	0,06	0,47	96,0
Styrke 3	100,3	7,9	0,21	0,06	0,51	93,0

Generikum A2. Tall fra 2008	Assay 95-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,5 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Total urenhet 2 %	Oppløsnings- hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	99,0	0,5	0,24	Ikke funnet	0,74	Maks: 102,2 Min: 97,4
Styrke 1	99,9	4,1	0,27	Ikke funnet	0,77	Maks: 99,2 Min: 90,7
Styrke 1	99,4	4,9	0,25	Ikke funnet	0,74	Maks: 99,4 Min: 98,0
Styrke 2	101	3,5	0,19	Ikke funnet	0,61	Maks: 100,3 Min: 97,4
Styrke 2	101,7	2,2	0,20	Ikke funnet	0,68	Maks: 100,3 Min: 94
Styrke 2	99,0	4,0	0,22	Ikke funnet	0,69	Maks: 99,5 Min: 98,1
Styrke 3	100,3	4,2	0,21	Ikke	0,63	Maks: 100,6

				funnet		Min: 97,1
Styrke 3	99,8	4,6	0,19	Ikke funnet	0,66	Maks: 98,6 Min: 92,4
Styrke 3	99,7	3,8	0,22	Ikke funnet	0,68	Maks: 98,3 Min: 92,7
Styrke 4	98,9	3,1	0,20	0,06	0,77	Maks: 95,3 Min: 94
Styrke 4	100,6	1,7	0,21	0,06	0,75	Maks: 95,5 Min: 94,9
Styrke 4	99,8	0,8	0,25	0,05	0,79	Maks: 95,3 Min: 94,2

Generikum A3 Tall fra 2003	Assay 95-105 %	Dose variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,3 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Total urenhet 1 %	Oppløsnings- hastighet Minst 75 % i løpet av 30 min.
Styrke 1	99,1	Overholder krav	0,08	0,06	Ikke funnet	97,7
Styrke 1	96,1	Overholder krav	Ikke funnet	0,01	Ikke funnet	96,2
Styrke 1	101,1	Overholder krav	0,13	0,06	Ikke funnet	99

Generikum A4, tall fra 2011	Assay 95-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,75 %	Ukjent urenhet 0,01 %	Total urenhet 1,5 %	Oppløsnings- hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	100,0	4	0,22	0,02	0,6	98,0
Styrke 1	100,0	4	0,24	0,02	0,6	97,0
Styrke 1	97,0	6	0,25	0,02	0,6	95,0
Styrke 2	98,0	6	0,27	0,02	0,7	96,0
Styrke 2	98,5	5	0,27	0,02	0,7	95,0

Styrke 2	97,0	4	0,29	0,02	0,7	95,0
Styrke 3	99,5	5	0,31	0,04	0,7	97,0
Styrke 3	98,3	2	0,30	0,04	0,7	97,0
Styrke 3	98,3	3	0,31	0,04	0,7	94,0

Generikum A5, tall fra 2009	Assay 95-105 %	Dose variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,5 %	Ukjent urenhet 0,2 %	Total urenhet 0,5 %	Oppløsnings- hastighet Minst 70 % i løpet av 30 min.
Styrke 1	98,1	3,4	0,19	0,07	0,13	Maks:95,0 Min: 92,0
Styrke 1	96,7	5,0	0,19	0,07	0,13	Maks: 98,0 Min: 94,0
Styrke 1	96,2	4,1	0,11	0,06	0,36	Maks: 98,0 Min: 94,0
Styrke 2	99,6	2,1	0,11	0,07	0,14	Maks: 100,0 Min: 94,0
Styrke 2	99,6	2,5	0,18	0,07	0,13	Maks: 99,0 Min: 96,0
Styrke 2	98,5	2,4	0,12	0,06	0,12	Maks: 98,0 Min: 96,0
Styrke 3	99,9	2,9	0,11	0,07	0,13	Maks: 98,0 Min: 95,0
Styrke 3	98,0	1,4	0,15	0,07	0,13	Maks: 97,0 Min: 95,0
Styrke 3	96,4	5,8	0,11	0,06	0,12	Maks: 95,0 Min: 90,0
Styrke 4	100,3	3,3	0,10	0,07	0,13	Maks: 98,0 Min: 97,0
Styrke 4	101,3	5,8	0,13	0,07	0,13	Maks: 98,0 Min:97,0
Styrke 4	99,9	5,1	0,11	0,07	0,25	Maks: 98,0

						Min: 91,0
--	--	--	--	--	--	-----------

Generikum	Assay	Dose- variasjon	Kjent urenhet	Ukjent urenhet	Total urenhet	Oppløsnings- hastighet
A6, resultater fra 2005	95-105 %	Ikke mer enn 15	0,4 %	0,2 %	0,5 %	Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	98,9	Overholder krav	0,34	mindre enn 0,1	0,46	99,0
Styrke 1	99,1	Overholder krav	0,33	mindre enn 0,1	0,47	98,0
Styrke 1	99,5	Overholder krav	0,33	mindre enn 0,1	0,55	94,0
Styrke 2	100,5	Overholder krav	0,11	0,11	0,42	98,0
Styrke 2	100,5	Overholder krav	0,11	0,12	0,44	96,0
Styrke 2	100,8	Overholder krav	0,13	0,12	0,41	96,0
Styrke 3	100,8	Overholder krav	0,09	0,11	0,4	95,0
Styrke 3	99,5	Overholder krav	0,16	0,13	0,41	96,0
Styrke 3	100,1	Overholder krav	0,15	0,13	0,39	96,0

Virkestoff B

Original B, tall fra 2010	Assay 95-105 %	Dose-variasjon Møter kravene i Ph. Eur	Kjent urenhet: 0,8 %, 0,6 % for høyeste styrke	Ukjent urenhet 0,2 %	Total urenhet 1,3 %, høyeste styrke 1 %	Oppløsnings-hastighet: Minst 70 % i løpet av 45 min
Styrke 1	100,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	97,0
Styrke 1	99,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	95,0
Styrke 1	100,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	96,0
Styrke 2	98,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	93,0
Styrke 2	100,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	92,0
Styrke 2	101,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	96,0
Styrke 3	101,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	92,0
Styrke 3	99,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	94,0
Styrke 3	100,0	Godkjent	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	91,0
Styrke 4	100,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	87,0
Styrke 4	98,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	86,0
Styrke 4	99,0	Godkjent	0,1	mindre enn 0,1	0,1	8,0

Generikum B1, tall fra 2009	Assay 95-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet0, 5 %	Ukjent urenhet 0,2 %	Total urenhet 2,5 %	Oppløsnings- hastighet: Minst 75 % i løpet av 45 min
Styrke 1	99,7	2,4	0,08	0,06	0,21	97
Styrke 1	99,9	1,0	0,10	0,07	0,07	102
Styrke 2	101,1	2,2	0,06	Mindre enn laveste grense	0,06	96,0
Styrke 2	101,3	1,1	0,05	0,06	0,11	96,0
Styrke 3	100,8	1,5	0,07	Mindre enn laveste grense	0,07	97,0
Styrke 3	101,2	2,2	0,06	0,06	0,17	92,0
Styrke 4	99,8	3,1	0,31	Mindre enn laveste grense	0,62	98,0
Styrke 4	99,9	1,6	0,06	0,05	0,11	95,0

Generikum B2, tall fra 2009	Assay: 95-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,5 %	Ukjent urenhet 0,2 %	Total urenhet 2,5 %	Oppløsnings- hastighet: Minst 75 % i løpet av 45 min
Styrke 1	99,7	2,4	0,08	0,06	0,21	97,0
Styrke 1	99,9	1,0	0,10	0,07	0,07	102,0
Styrke 2	101,1	2,2	0,06	Mindre enn laveste	0,06	96,0

				grense		
Styrke2	101,3	1,1	0,05	0,06	0,11	96,0
Styrke 3	100,8	1,5	0,07	Mindre enn laveste grense	0,07	97,0
Styrke 3	101,2	2,2	0,06	0,06	0,17	92,0
Styrke 4	99,8	3,1	0,31	Mindre enn laveste grense	0,62	98,0
Styrke 4	99,9	1,6	0,06	0,05	0,11	95,0

Generikum B3, tall fra 2009	Assay 95-105 %	Dose- variasjo n Ikke mer enn 15	Kjent urenhet0, 2 %	Ukjent urenhet 0,2 %	Total urenhet 2,5 %	Oppløsnings- hastighet: Minst 75 % i løpet av 60 min
Styrke 1	100,3	4,7	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 107 Min: 100
Styrke 1	101,3	2,0	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 107 Min: 101
Styrke 1	99,2	2,2	mindre enn 0,1	0,11	0,11	Maks: 92 Min: 89
Styrke 2	100,2	2,3	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 91 Min: 88
Styrke 2	97,3	2,7	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 108 Min: 100
Styrke 2	100,5	4,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 105 Min: 99
Styrke 3	99,0	1,8	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 94 Min: 93
Styrke 3	99,7	1,8	mindre	mindre	0,11	Maks: 94

			enn 0,1	enn 0,1		Min: 92
Styrke 3	97,6	1,9	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 97 Min: 94
Styrke 4	96,8	1,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 97 Min: 93
Styrke 4	97,6	2	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 94 Min: 89
Styrke 4	100,1	3,3	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	mindre enn 0,1	Maks: 97 Min: 97

Generikum B4, tall fra 2012	Assay 95- 105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,5 %	Ukjent urenhet 0,2 %	Total urenhet 1 %	Oppløsnings- hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	99,2	4,1	0,27	0,05	0,5	94
Styrke 1	100,9	3,8	0,29	0,08	0,81	91
Styrke 1	100,8	1,7	0,28	0,08	0,76	92
Styrke 2	99,2	1,9	0,29	0,06	0,54	90
Styrke 2	101,7	1,4	0,26	0,05	0,44	94
Styrke 2	99,9	1,4	0,26	0,05	0,44	93
Styrke 3	100,4	1,4	0,21	0,06	0,36	93
Styrke 3	99,5	1,4	0,20	0,06	0,40	91
Styrke 3	100,2	1,7	0,17	0,05	0,28	92

Virkestoff C

Original C, tall fra 2012	Assay 95-105 %	Dose-variasjon Oppfyller Ph. Eur	Kjent urenhet0,0 2 %	Ukjent urenhet: 0,1 %	Totale urenheter0, 5 %	Oppløsnings-hastighet Minst 75 % i løpet av 45 min
Styrke 1	99,9	Overholder krav	0	0,02	0,03	100,9
Styrke 1	99,0	Overholder krav	0	0,02	0,03	101,4
Styrke 1	100,9	Overholder krav	0	0,01	0,02	101,6
Styrke 1	106,2	Overholder krav	0,005	0,02	0,03	101,0
Styrke 1	105,5	Overholder krav	Ikke utført	Ikke utført	Ikke utført	100,0
Styrke 1	105,9	Overholder krav	0,01	0,02	0,03	99,0
Styrke 1	99,4	Overholder krav	0	0,02	0,02	100,4
Styrke 1	100,1	Overholder krav	0	0,01	0,02	101,5
Styrke 1	99,1	Overholder krav	0	0,02	0,02	101,4
Styrke 2	98,8	Overholder krav	0	0,01	0,03	99,1
Styrke 2	99,4	Overholder krav	0	0,01	0,02	102,3
Styrke 2	99,1	Overholder krav	0	0,01	0,02	103,0
Styrke 2	98,7	Overholder krav	0,007	0,03	0,04	101,6

Styrke 2	100,6	Overholder krav	Ikke utført	Ikke utført	Ikke utført	102,0
Styrke 2	100,4	Overholder krav	Ikke utført	Ikke utført	Ikke utført	98,7
Styrke 2	99,3	Overholder krav	0	0,01	0,02	99,4
Styrke 2	98,9	Overholder krav	0	0,02	0,02	98,2
Styrke 2	100,1	Overholder krav	0	0,02	0,03	98,4
Styrke 3	98,3	Overholder krav	0	0,02	0,02	100,5
Styrke 3	99,6	Overholder krav	0	0,02	0,02	101,5
Styrke 3	100,2	Overholder krav	0	0,02	0,02	100,9
Styrke 3	101,8	Overholder krav	0,006	0,02	0,03	99,5
Styrke 3	99,5	Overholder krav	Ikke utført	Ikke utført	Ikke utført	100,7
Styrke 3	99,1	Overholder krav	Ikke utført	Ikke utført	Ikke utført	101,3
Styrke 3	97,9	Overholder krav	0	0,01	0,02	97,9
Styrke 3	99,8	Overholder krav	0	0,02	0,03	99,8
Styrke 3	99,5	Overholder krav	0	0,02	0,02	99,5

Generikum	Assay	Dose-	Kjent	Ukjent	Totale	Oppløsnings-
C1, tall fra	95-105 %	variasjon	urenhe	urenhet	urenheter	hastighet

2007		Ikke mer enn 15	t 0,02 %	0,1 %	0,5 %	Minst 75 % i løpet av 30 min
Styrke 1	99,9	Overholder krav	0,003	0,008	0,015	100,8
Styrke 1	99,9	Overholder krav	0,003	0,002	0,006	102,5
Styrke 1	100,3	Overholder krav	0,003	0,002	0,006	101,5
Styrke 2	100,9	Overholder krav	0,003	0,008	0,013	102,2
Styrke 2	100,9	Overholder krav	0,003	0,002	0,005	98,2
Styrke 2	99,8	Overholder krav	0,003	0,002	0,005	96,2
Styrke 3	99,6	Overholder krav	0,003	0,008	0,016	99,3
Styrke 3	98,6	Overholder krav	0,003	0,002	0,005	102,0
Styrke 3	101,0	Overholder krav	0,003	0,001	0,004	101,0

Generikum C2, tall fra 2009	Assay 97-105 %	Dose-variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,02 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Totale urenheter 0,5 %	Oppløsningshastighet Minst 75 % i løpet av 30 min
Styrke 1	100,4	1,4	0,0028	Ikke funnet	0,02	99,0
Styrke 1	100,3	1,7	0,0021	Ikke funnet	0,02	98,1
Styrke 1	100,5	1,9	0,0021	Ikke funnet	0,01	99,4

Styrke 2	100,1	1,4	0,0024	Ikke funnet	0,01	100,2
Styrke 2	100,1	1,9	0,0026	Ikke funnet	0,01	99,9
Styrke 2	100,3	2,7	0,0024	Ikke funnet	0,03	100,4
Styrke 3	100,2	1,7	0,0028	Ikke funnet	0,03	100,2
Styrke 3	100,5	1,2	0,0029	Ikke funnet	0,02	101,4
Styrke 3	98,1	2,3	0,0049	Ikke funnet	0,02	98,1

Generikum C3, tall fra 2003	Assay 97-105 %	Dose- variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,02 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Totale urenheter 0,5 %	Oppløsnings- hastighet Minst 75 % i løpet av 30 min
Styrke 1	101,1	Overholder krav	Mindre enn laveste grense	Ikke funnet	0,09	89,3
Styrke 1	101,4	Overholder krav	Mindre enn laveste grense	Ikke funnet	0,09	95,1
Styrke 2	102,2	Overholder krav	Mindre enn laveste grense	Ikke funnet	0,08	99,6
Styrke 2	102,3	Overholder krav	Mindre enn laveste	Ikke funnet	0,08	101,8

			grense			
Styrke 3	99,8	Overholder krav	Mindre enn laveste grense	Ikke funnet	0,04	98,7
Styrke 3	101	Overholder krav	Mindre enn laveste grense	Ikke funnet	0,04	98,0

Generikum C4, tall fra 2007	Assay 95-105 %	Ikke mer enn 2 av 20 skal avvike 5 % og ingen 10 % fra gjennomsnitt-massen	Kjent urenhet 0,02 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Totale urenheter 1,0 %	Oppløsnings-hastighet: Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	98,7	Ikke oppgitt	0,008	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	104,0
Styrke 1	97,9	Ikke oppgitt	0,007	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	101,5
Styrke 1	98,5	Ikke oppgitt	0,007	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	102,8
Styrke 2	98,9	Ikke oppgitt	0,007	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	98,4
Styrke 2	99,4	Ikke oppgitt	0,007	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	100,8
Styrke 2	98,6	Ikke oppgitt	0,008	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	99,4
Styrke 3	98,3	Ikke oppgitt	0,007	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	96,2
Styrke 3	99,2	Ikke oppgitt	0,007	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	97,8

				oppgitt	oppgitt	
Styrke 3	99,4	Ikke oppgitt	0,007	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	99,2

Generikum C5, tall fra 1997	Assay	Ikke mer enn 2 av 20 tabletter skal avvike mer enn 5 % og ingen mer enn 10 % fra gjennomsnittet	Kjent urenhet 0,02 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Totale urenheter1, 0 %	Oppløsnings-hastighet Minst 85 % i løpet av 30 min
Styrke 1	98,2	Ikke funnet	mindre enn 0,01	Overholder krav	Ikke funnet	8,5
Styrke 1	98,4	Ikke funnet	mindre enn 0,01	Overholder krav	Ikke funnet	10,3
Styrke 1	99,6	Ikke funnet	mindre enn 0,01	Overholder krav	Ikke funnet	10,0
Styrke 2	100,8	Ikke funnet	mindre enn 0,01	mindre enn 0,007	Ikke funnet	9,9
Styrke 2	99,4	Ikke funnet	mindre enn 0,01	mindre enn 0,005	Ikke funnet	11,4
Styrke 2	99,8	Ikke funnet	0,012	mindre enn 0,01	mindre enn 0,05	13,3

Virkestoff D

Original D, tall fra 2007	Assay 95-105 %	Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,5 %	Ukjent urenhet 0,2 %	Totale urenheter 2 %	Oppløsnings-hastighet Minst 85 % i løpet av 30 min
Styrke 1	99,0	5,3	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	99,0
Styrke 1	99,6	3,0	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	100,0
Styrke 1	101,7	4,9	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	101,0
Styrke 2	100,1	3,1	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	95,0
Styrke 2	100,1	4,0	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	95,0
Styrke 2	100,4	4,1	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	100,0

Generikum D1, tall fra 2012	Assay 95-105 %	Dose-variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet0, 1 %	Ukjent urenhet0, 2 %	Totale urenheter 1 %	Oppløsnings-hastighet Minst 75 % i løpet av 30 min
Styrke 1	101,2	8,0	ikke funnet	mindre enn laveste grense	0,07	97,0
Styrke 1	98,6	6,0	0,03	mindre enn laveste grense	0,17	91,0
Styrke 1	100,4	3,0	ikke funnet	mindre enn	0,08	98,0

				laveste grense		
Styrke 2	101,9	4,0	ikke funnet	mindre enn laveste grense	0,1	99,0
Styrke 2	99,0	3,0	ikke funnet	mindre enn laveste grense	0,05	102,0
Styrke 2	99,5	7,0	ikke funnet	mindre enn laveste grense	0,11	98,0

Generikum D2, tall fra 2009	Assay 95-105 %	Dose-variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet (ikke oppgitt)	Ukjent urenhet 0,5 %	Totale urenheter 2 %	Oppløsnings-hastighet Minst 75 % i løpet av 45 min
Styrke 1	100,3	Overholder krav	Ikke funnet	0,11	0,6	100,0
Styrke 1	100,1	Overholder krav	Ikke funnet	Under laveste grense	0,4	100,0
Styrke 1	101,3	Overholder krav	Ikke funnet	Under laveste grense	0,4	100,0
Styrke 2	99,1	Overholder krav	Ikke funnet	0,07	0,5	100,0
Styrke 2	99,0	Overholder	Ikke	Under	0,4	99,0

		krav	funnet	laveste grense		
Styrke 2	101,2	Overholder krav	Ikke funnet	Under laveste grense	0,4	100,0

Generikum D3, tall fra 2008	Assay 95-105 %	Dose-variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet (Ikke oppgitt)	Ukjent urenhet: 0,2 %	Totale urenheter 1 %	Oppløsnings-hastighet Minst 75 % i løpet av 45 min
Styrke 1	101,3	2,9	Ikke oppgitt	mindre enn 0,05	0,06	Maks: 105 Min: 100
Styrke 1	99,1	2,7	Ikke oppgitt	mindre enn 0,05	0,12	Maks: 102 Min: 98
Styrke 1	98,4	2,0	Ikke oppgitt	mindre enn 0,05	0,06	Maks: 100 Min: 93

Generikum D4, tall fra 2011	Assay 95-105 %	Dose-variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,2 %	Ukjent urenhet : 0,2 %	Totale urenheter 1 %	Oppløsnings-hastighet Minst 75 % i løpet av 30 min
Styrke 1	98,5	2,2	mindre enn 0,5	0,08	0,30	97,0
Styrke 1	97,5	1,4	mindre enn 0,5	0,09	0,30	97,2
Styrke 1	100,0	2,7	mindre enn 0,5	Mindre enn 0,05	0,16	98,3
Styrke 2	99,0	1,5	mindre enn 0,5	0,09	0,30	91,4
Styrke 2	99,1	1,2	mindre enn 0,5	0,08	0,30	89,4
Styrke 2	99,0	0,8	mindre enn	0,09	0,31	88,2

			0,5			
--	--	--	-----	--	--	--

Generikum D5, tall fra 2009	Assay 95- 105 %	Dose- Variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet (Ikke oppgitt)	Ukjent urenhet 0,2 %.	Totale urenheter 1 %	Oppløsnings- hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	99,8	Overholder krav	Ikke oppgitt	mindre enn 0,05,	0,08	96,0
Styrke 1	100,9	Overholder krav	Ikke oppgitt	mindre enn 0,05,	0,08	96,0
Styrke 1	99,4	Overholder krav	Ikke oppgitt	mindre enn 0,05,	0,13	97,0

Virkestoff E

Original E, tall fra 2010	Assay 95-105 %	Dose-variasjon Ikke mer enn 15	Kjent urenhet 0,1 %	Ukjent urenhet 0,1 %	Totale urenheter 0,50 %	Oppløsnings-hastighet Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	101,8	6,0	0,04	Overholde r krav	0,04	106,0
Styrke 1	102,6	6,7	0,04	Overholde r krav	0,04	108,0
Styrke 1	101,4	7,9	0,04	Overholde r krav	0,04	108,0
Styrke 2	102,0	7,2	0,04	Overholde r krav	0,04	102,0
Styrke 2	102,0	6,1	0,04	Overholde r krav	0,04	104,0
Styrke 2	100,0	8,8	0,04	Overholde r krav	0,04	100,0
Styrke 3	100,4	8,1	0,05	Overholde r krav	0,05	98,0
Styrke 3	100,4	5,1	0,05	Overholde r krav	0,05	98,0
Styrke 3	101,5	8,4	0,05	Overholde r krav	0,05	98,0
Styrke 4	99,5	5,0	0,05	Overholde r krav	0,05	100,0
Styrke 4	100,0	6,8	0,04	Overholde r krav	0,04	103,0
Styrke 4	102,5	5,5	0,05	Overholde r krav	0,05	102,0

Generikum E1, tall fra	Assay 95-105	Dose-variasjon	Kjent urenhet	Ukjent urenhet	Totale urenheter	Oppløsnings-hastighet
-------------------------------	---------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	-------------------------	------------------------------

2007	%	Ikke mer enn 15	0,3 %	0,2 %	: 0,70 %	Minst 80 % i løpet av 30 min
Styrke 1	100,5	2,8	Ikke funnet	Mindre enn 0,1	Ikke relevant	105,0
Styrke 1	98,1	3,0	Ikke funnet	Ikke funnet	Ikke relevant	104,0
Styrke 1	98,6	3,2	0,1	Ikke funnet	0,2	101,0
Styrke 2	98,2	15,0	Ikke funnet	Ikke funnet	Ikke relevant	99,0
Styrke 2	100	4,6	Ikke funnet	Mindre enn 0,1	Ikke relevant	104,0
Styrke 2	98,9	3,4	0,2	Ikke funnet	0,2	102,0
Styrke 3	100,4	2,0	Ikke funnet	Ikke funnet	0,1	102,0
Styrke 3	96,9	12,2	Ikke funnet	Ikke funnet	Ikke relevant	101,0
Styrke 3	98,4	2,6	0,2	0,1	0,3	102,0
Styrke 4	101,1	6,3	Ikke funnet	0,1	0,2	105,0
Styrke 4	97,1	9,0	Ikke funnet	Mindre enn 0,1	Ikke relevant	101,0
Styrke 4	99,9	3,7	0,2	Ikke funnet	0,2	101,0

Vedlegg 4

Konfidensielt vedlegg hvor virkestoff A til E og deres generika har blitt anonymisert.