

Rapporten är beställd av Region Stockholm. Citera gärna innehållet i rapporten men uppge alltid källan. Även kopiering av sidor i rapporten är tillåtet förutsatt att källan anges och att spridning inte sker i kommersiellt syfte. Återgivning av bilder, foto, figurer och tabeller (digitalt eller analogt) är inte tillåtet utan särskilt medgivande. Slutsatserna i rapporten är konsultens egna och speglar inte nödvändigtvis Region Stockholms uppfattning.

**Jämförande bedömning av miljörisk vid användning av
antiepileptika: lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, topiramata
och zonisamid**



2020-09-12

Verkningsmekanismer

Lamotrigin, levetiracetam, topiramot, oxkarbazepin och zonisamid är alla antiepileptiska läkemedel. De tre förstnämnda finns med i kloka listan 2021, men topiramot är där endast rekommenderad för behandling av migrän. Lamotrigin är en blockerare av spänningsstyrda natriumkanaler. Oxkarbazepin är en vidareutveckling av det betydligt äldre och globalt mer använda substansen karbamazepin (omfattas ej av denna miljöriskbedömning). Den farmakologiska effekten hos oxkarbazepin utövas främst genom metaboliten S-likarbazepin (ibland kallad MHD; monohydroxy-oxkarbazepin). Verkningsmekanismen är inte fullt klarlagd men anses huvudsakligen basera sig på blockering av spänningskänsliga natriumkanaler. Topiramot har flera verkningsmekanismer, men det är dåligt känt vilken eller vilka av dessa som har klinisk betydelse. Levetiracetam är kemiskt obesläktad med övriga antiepileptiska aktiva substanser. Dess verkningsmekanism är ännu inte helt klarlagd men substansen påverkar intraneuronala kalciumnivåer. Även zonisamid är kemiskt obesläktat med övriga antiepileptika. Dess verkningsmekanism är inte helt klarlagd men tycks verka på spänningskänsliga natrium- och kalciumkanaler. Sammantaget förefaller de flesta antiepileptika utöva sin verkan genom att påverka natrium- och kalciumkanaler i centrala nervsystemet. Dessa är väl konserverade i alla ryggradsdjur och återfinns även i leddjur (t.ex. kräftdjur) (Gunnarsson et al, 2008)¹.

Exponeringsbedömning

Försäljning i Sverige 2019 framgår av tabell 1 med högst försäljning av lamotrigin följt av levetiracetam, räknat i DDD, medan levetiracetam har högst försäljning räknat i kg. Topiramot och zonisamid har lägst försäljning. I sammanställningen anges även den aktiva metaboliten av oxkarbazepin, (S)-likarbazepin, för en konservativ beräkning av PEC, även om försäljning endast gäller oxkarbazepin. Proportionerna mellan de olika substanserna skiljer sig inte så mycket mellan riket i stort och Region Stockholm att

Tabell 1. Försäljningsdata i Sverige 2019, predikterade koncentrationer (PEC) i ytvatten samt uppmätta koncentrationer (MEC) i renat avloppsvatten globalt¹.

Substans	kg 2019	DDD (g)	tusental DDD 2019	PEC ng/L	MEC effluent, 90 percentil* (ng/L)
lamotrigin	3 933	0,3	13 111	593	1 000
levetiracetam	11 030	1,5	7 354	1 663	330
oxkarbazepin	1 190	1	1 190	179	6 000
topiramot	282	0,3	940	43	201
zonisamid	67	0,2	337	10	-
(S)-Licarbazepin	-	-	-	179	-
* Från UBAs databas, internationella mätningar					

* Från UBAS databas (internationella mätningar). DDD = Defined Daily Dose, PEC=Predicted Environmental Concentration (i ytvatten enligt EMAs riktlinjer), MEC = Measured Environmental Concentration. Ingångsdata är baserade på försäld mängd i kg, och försäljning i tusental DDD är uträknat från dessa data delat med DDD.

¹ Gunnarsson et al, 2008 Environ Sci Technol. 42:5807.

någon särskild hänsyn behöver tas till det från miljöriskbedömnings synpunkt. Mätningar saknas i svenska avloppsvatten och ytvatten för alla substanserna. Därför har uppmätta halter från den tyska miljömyndighetens UBAs databas² över läkemedelshalter i miljön globalt används för jämförelse. För att bedöma exponeringsrisk anges för varje substans i tabell 1 det mätvärde (MEC) för renat avloppsvatten som motsvarar det värde i UBAs databas där 90% av observationerna är lägre och 10% är högre. Att inte medel- eller medianhalter har använts beror på att riskbedömningen syftar till att beskriva ett rimligt "worst-case" scenario. Att inte de allra högsta halterna inkluderats är för att minska risken att bygga bedömningen på felaktiga data, vilka ofta är fallet för de mest extrema data. Förutom oxkarbazepin där uppmätt koncentration är mer än 30 gånger så stor som PEC för svenska ytvatten, är MEC och PEC rimligt lika. Det skall ju påtalas att försäljning kan vara mycket annorlunda i andra länder, något som inte har undersökts vidare i denna rapport. För zinosamid saknas mätdata helt i avloppsvatten och ytvatten.

Potential för farmakologiska effekter i vattenlevande biota enligt fiskplasmamodellen

Alla undersökta antiepileptiska substanser har ett logP mellan -0,5 och 2, vilket talar starkt emot någon betydande biokoncentration i biota, med möjligt undantag för lamotrigin (Tabell 2). Även metaboliten (S)-likarbazepin har ett lågt logP. Data för maximal plasmakoncentration hos människa (HtPC; C_{MAX}) under behandling fanns tillgängliga för alla substanserna. Inga studier har identifierats som studerat biokoncentration av de undersökta substanserna i akvatisk biota. Baserat på logP och C_{MAX} blir critical environmental concentration (CEC), dvs. den vattenkoncentration där en terapeutisk nivå förväntas uppnås i fisk, mycket hög (mg/L) för alla undersökta substanser.

Tabell 2. Fettlöslighet (logP), humanterapeutisk plasmakoncentration (lägsta rapporterade C_{max}; HtPC), därifrån deriverad "Critical Environmental Concentration" (CEC³).

Substans	CEC (ng L ⁻¹)	LogP använt	LogP (Fick)	logP (pubchem)	HtPC (µg mL ⁻¹)	Referens för HtPC
lamotrigin	1 400 000	2	1	1,93-2,57	1	Schulz et Schmoltd. Pharmazie 2003; 58:447-474
levetiracetam	170 000 000	-0,5	-0,5	-0,46; -0,49	10	Schulz et Schmoltd. Pharmazie 2003; 58:447-474
oxkarbazepin	14 000 000	1,1	1,1	1,11-1,5	12	Schulz et Schmoltd. Pharmazie 2003; 58:447-474
topiramet	45 000 000	-0,3	-0,3	0,13; -0,33	3,4	Schulz et Schmoltd. Pharmazie 2003; 58:447-474
zonisamid	19 362 882	0,4	-	0,36-0,5	5	Leppik. Seizure 2004. 13S S5-S9.
(S)-likarbazepin	16 585 472	1,4	-	1,4	23	Bialer and Soares-da-Silva 2012. Epilepsia, 53(6):935-946

Toxicitet baserad på effektstudier i vattenlevande organismer

Wikipharma omfattar inga rapporter för de undersökta substanserna. De enda ekotoxikologiska studier som identifierats är de som ligger till grund för de miljöriskbedömningar som finns i fass.se. I de flesta fall rapporterar dessa inte lägsta observerade effektkoncentration (LOEC) så bedömningen här utgår i stället från NOEC (No Observed Effect Concentration). Kroniska effektstudier på fisk saknas, liksom studier som mer specifikt adresserar substansernas verkningsmekanism (beteendestudier). Dock tyder alla tillgängliga akvatiska ekotoxikologiska studier på en mycket låg toxicitet av alla

² <https://www.umweltbundesamt.de/dokument/database-pharmaceuticals-in-the-environment-excel>. Version 26/6, 2019

³ Fick J et al 2010. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

undersökta antiepileptika. För lamotigrin, topiramamat samt zonisamid är NOEC >10 mg/L och för oxkarbazepin ca 0,5 mg/L. För levetiracetam samt (s)-licarbazepin saknas effektstudier på akvatiska organismer.

Tabell 3. No observed effect concentration (NOEC) samt riskkvoter baserade på predikterade koncentrationer i ytvatten eller uppmätta koncentrationer i renat avloppsvatten (PEC och MEC; Tabell 1) relativt NOEC eller CEC (Tabell 2). Antalet olika studier som refereras till i Wikipharma⁴ är inkluderat för att ge en översiktlig bild av hur välstuderad (eller ej) varje substans är.

Substans	NOEC (ng/L)	riskkvot (%)		riskkvot (%)		Wiki- pharma refs.	Referenser för NOEC-värden
		MEC x 0,1/CEC	PEC/CEC	MEC x 0,1/ NOEC	PEC/NOEC		
lamotigrin	10 000 000	0,0071	0,0424	0,0010	0,0006	0	syftar på NOEC (kronisk tox., vattenloppa). Fass.se för Lamotigrin, Actavis
levetiracetam	-	0,0000	0,0010	-	-	0	
oxkarbazepin	534 000	0,0043	0,0013	0,1124	0,0034	0	syftar på NOEC (alg). Fass.se för Trileptal, Novartis.
topiramamat	93 000 000	0,0000	0,0001	0,0000	0,0000	0	syftar på NOEC (alg). Fass.se för Topiramamat, Actavis..
zonisamid	10 000 000	-	-	-	0,0000	0	syftar på NOEC (fisk, vattenloppa). EMA 2012.
(S)-licarbazepin	-	-	0,0011	-	-	-	
Not. Baserar riskbedömning på NOEC då LOEC saknades för de flesta substanser							
Not. MEC syftar på top 90 percentil i renat avloppsvatten från UBAs databas (internationell).							

Sammanfattningen riskbedömning och slutsatser

Givet exponering baserad på försäljning i Sverige (konservativ bedömning) och exponering baserad på uppmätta halter i avloppsvatten i internationella studier i relation till tillgängliga toxicitetsdata (om än knapphändiga) finns det ingen uppenbar miljörisk för någon av substanserna. Då det saknas effektdata kopplade till substansernas förmodade verkningsmekanismer är fiskplasmamodellen ett värdefullt komplement till bedömningen. Alla substanser, med möjligt undantag för lamotigrin, är mycket vattenlösliga vilket tyder på låg risk för biokoncentration i akvatisk biota. I relation till humanterapeutiska koncentrationer och förväntad biokoncentration blir ändå kritisk miljökoncentration (CEC) mycket hög för alla substanserna (inklusive lamotigrin), långt högre än förväntade miljökoncentrationer.

Rekommendationer

Även om lamotigrin är kopplat till en något högre risk än övriga substanser (baserat på högre fettlöslighet) finns ingen uppenbar miljörisk för någon av substanserna. Inga utbyten från miljörisksynpunkt förordas därför. Mätningar av lamotigrin i svenskt avloppsvatten/biota rekommenderas.

Not: Bedömningen syftar primärt till att klassa relativa risker mellan användning av de aktuella substanserna, inte absolut risknivå i miljön. Bedömningen är huvudsakligen sammanställd av Professor Joakim Larsson på uppdrag av Goodpoint AB. Även om det är en expertbedömning med syfte att beakta och sammanväga relevant litteratur så är informationen inte nödvändigtvis heltäckande eller fullständig.

⁴ http://www.wikipharma.org/api_data.asp