

# Registrierungsbehörden bestätigen Äquivalenz von Original und Generikum

Ein Diskussionsbeitrag zum Artikel «Isotretinoin – Wirkstoff, Prodrug oder beides?»

**CHRISTIAN PFLUGSHAUPT UND  
SIBYLLE WALDMEIER**

Die Autoren C. Reinke et al. (1) zeigen in ihrer Arbeit neue interessante Aspekte zur Pharmakologie von Isotretinoin und zu seinen Metaboliten beziehungsweise Isomeren. Im letzten Abschnitt wird aber, ohne Fakten zu zeigen oder auf Literatur hinzuweisen, suggeriert, dass bei Isotretinoin-Generika die Bioäquivalenz nicht definitiv gesichert sei. Eine erste Korrektur wurde von Professor B. Lauterburg (2) in seinem anschliessenden Diskussionsbeitrag vorgenommen. Auf zwei Aspekte wurde bisher nicht eingetreten:

1. Anforderungen der Registrierungsbehörden an aktive Metaboliten betreffend Bioäquivalenz und
2. Einfluss der Galenik auf die spezifische Isotretinoin-Metabolisierung.

Mit der Ansicht der nichtgesicherten Bioäquivalenz stehen die Autoren und die Firma Roche völlig abseits. Die Dokumentation, welche bei Swissmedic zur Registrierung von Tretinac geführt hat, ist von praktisch allen grossen europäischen Zulassungsbehörden als Beweis der Bioäquivalenz und damit der therapeutischen Äquivalenz akzeptiert worden.

Die europäische Registrierungsbehörde

EMA und die amerikanische FDA verlangen nur zusätzliche Bioäquivalenzuntersuchungen, wenn wirksame Hauptmetaboliten vorliegen – im konkreten Fall 4-Oxo-Isotretinoin – und ebenfalls, wenn die Metaboliten keine lineare Kinetik aufweisen. Für Tretinac ist einerseits die Bioäquivalenz von 4-Oxo-Isotretinoin belegt (Abbildung) und andererseits für weitere Metaboliten nicht nötig, weil sie keine nicht-lineare Kinetik aufweisen (3).

## Einfluss der Galenik auf die Bioverfügbarkeit

Die Inhaltstoffe der Kapsel des Originals und von Tretinac sind qualitativ identisch (4). In der Kapsel von Tretinac gibt es keine Komponenten, welche das Zytochromenzymssystem und damit die Metabolisierung von Isotretinoin beeinflussen. Aus diesen beiden Fakten geht hervor, dass bei identischem Plasmaverlaufsmuster von Isotretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin auch die weiteren Metaboliten gleichsinnig auftreten müssen. Der Hinweis der Autoren auf eine präsystemische Isomerisierung ist zwar interessant, aber für Original und Generikum identisch.

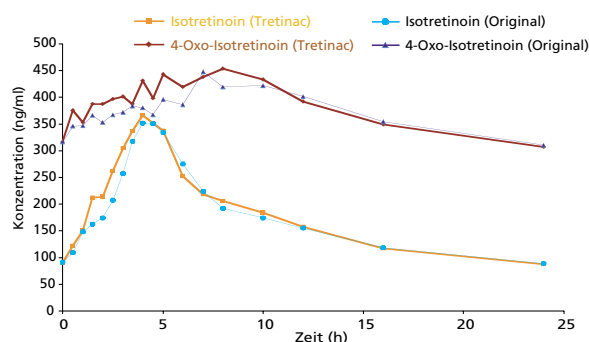


Abbildung: Pharmakokinetik im Steady-State von Isotretinoin und 4-Oxo-Isotretinoin

## Fazit

Es gibt keine Hinweise auf eine unterschiedliche Pharmakokinetik und Metabolisierung von Isotretinoin aus dem Originalpräparat im Vergleich zu den in der Schweiz registrierten Generika. Die behördliche Zulassung in der Schweiz und in Europa beinhalten die therapeutische Äquivalenz und damit die Austauschbarkeit mit dem Original. ●

1. Reinke C. et al.: *Ars Medici* 25/26, 1278–1279 (2003).
2. Lauterburg B.: *Ars Medici* 25/26, 1280 (2003).
3. *Arzneimittelkompendium der Schweiz, Monographie Tretinac Suppl. 2* (2003).
4. Vidal (F); Rote Liste (D).

Dr. Christian Pflugshaupt  
Sibylle Waldmeier  
Eidg. dipl. Apothekerin  
Spirig Pharma AG  
4622 Egerkingen  
E-Mail: christian.pflugshaupt@spirig.ch

		Isotretinoin		4-Oxo-Isotretinoin	
		Tretinac	Original	Tretinac	Original
<b>Anzahl Probanden</b>		24	24	24	24
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	<b>h x ng/ml</b>	4094,6	3969,2	9035,0	8876,9
<b>SD</b>		974,3	830,9	2314,2	2414,1
<b>C<sub>max</sub></b>	<b>h x ng/ml</b>	465,0	465,7	561,2	539,0
<b>SD</b>		105,3	132,9	181,0	156,8
<b>t<sub>max</sub></b>	<b>h</b>	3,63	3,55	6,24	5,85
<b>SD</b>	<b>h</b>	1,47	1,38	2,71	2,97