



## Aut-Idem und Rabattverträge: Biopharmazie in der Pharmazeutischen Praxis

**Prof. Dr. Georg Kojda**

Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Fortbildungsbeauftragter Apothekerkammer Nordrhein, Apothekerverband Köln e.V.  
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie“

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
Universitätsklinikum, Düsseldorf, Stand 15.09.2008

Kein Interessenkonflikt

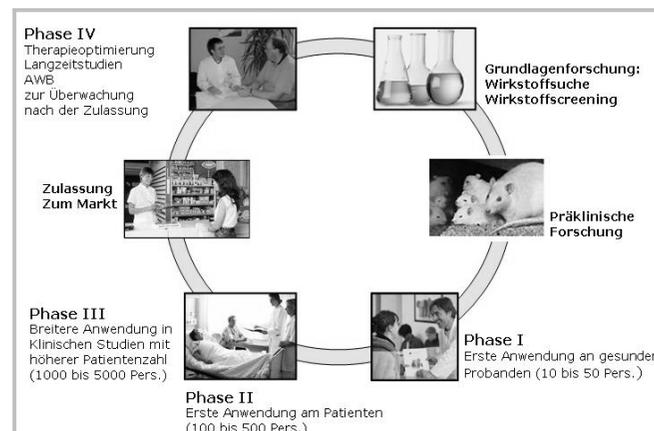
Nutzungsbedingungen, Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>

kojda.de

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die Entwicklung innovativer Arzneistoffe ist  
teuer, langwierig und risikoreich.



kojda.de

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die „Entwicklung“ von Generika ist kurz,  
preiswert und wenig risikoreich.

**Your prescription,  
your choice.**

\$71  
Thirty-day  
prescription of one  
brand name drug

\$22  
Thirty-day prescription  
of its generic equivalent

Generic drugs offer the same  
effectiveness at about one third of the  
price of brand-name drugs.

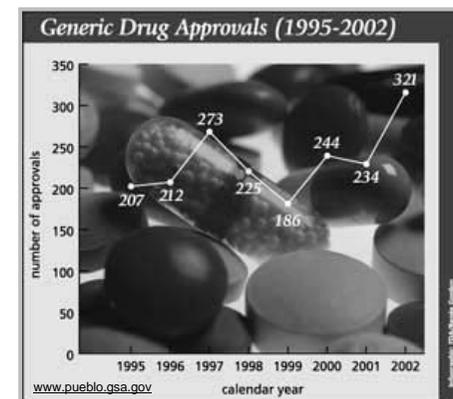
**Any Questions?**

**Generic**      **Brand**

kojda.de

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Wichtigster Motor für den wachsenden Markt ist der günstige  
Preis der Generika. Dies gilt auch für OTC-Präparate



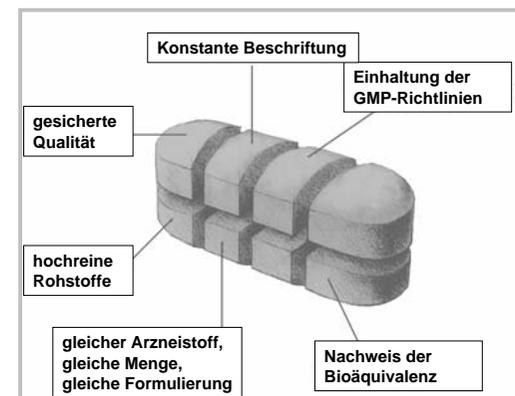
kojda.de

## Was bedeutet „Entwicklung“ von Generika?



kojda.de

Strenge Anforderungen bei der Entwicklung und Herstellung sollen die Sicherheit der Generika-Präparate garantieren.

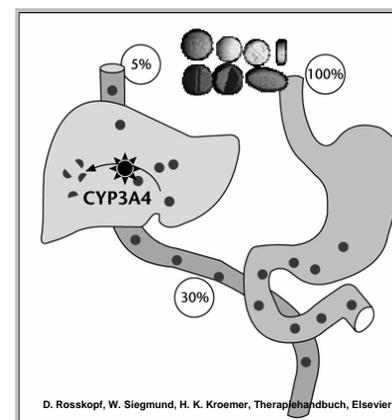


kojda.de



Generic drug manufacturers must show that a generic drug is **bioequivalent** to the brand-name drug, which means the generic version delivers the same amount of active ingredients into a patient's bloodstream in the same amount of time as the brand-name drug.  
(FDA Requirements for Generic Drugs)

kojda.de



Die Bioverfügbarkeit bezeichnet das

**Ausmaß und die Geschwindigkeit**

mit der eine Wirksubstanz aus ihrer Zubereitungsform freigesetzt, absorbiert und am Wirkort verfügbar wird.

kojda.de

## Einflüsse auf die orale Bioverfügbarkeit

**Zerfallsgeschwindigkeit der Darreichungsform**  
(Tablette, Brausetablette, Überzugtablette, Dragee, Kapsel etc.)

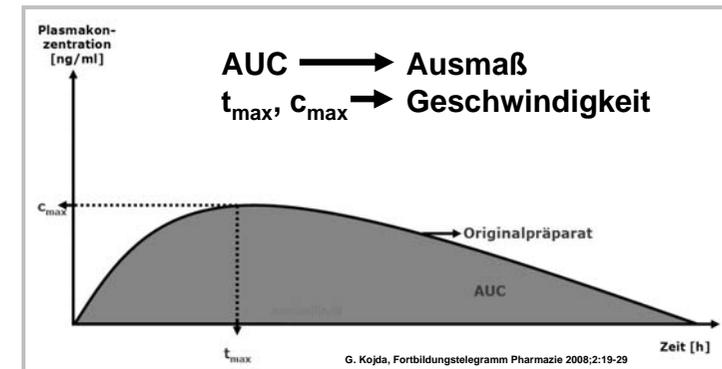
**Freisetzung bzw. Auflösung des Arzneistoffs im GI-Trakt**  
(macht Arzneistoff verfügbar für Resorption)

**Resorptionsfenster**  
(Passagezeit, während die Resorption stattfinden kann)

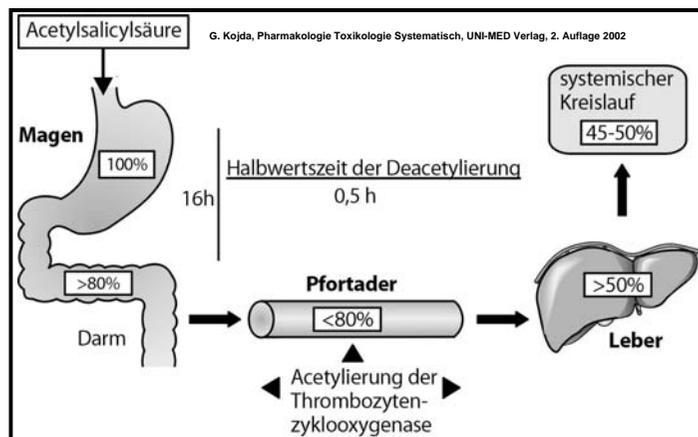
**Ausmaß präsystemischer Elimination**  
(First-pass Effekt, Arzneistoff-abhängig)



Vereinfachend wird die Bioverfügbarkeit durch Messung von Plasmaspiegeln bestimmt!



## Orale Bioverfügbarkeit von ASS



## Absolute Bioverfügbarkeit



AUC nach oraler Gabe  
AUC nach i.v. Gabe

(zeigt Ausmaß der Bioverfügbarkeit bei EINER oralen Arzneiform)

## Relative Bioverfügbarkeit



AUC Testpräparat nach oraler Gabe  
AUC Referenzpräparat nach oraler Gabe

(zeigt Vergleich des Ausmaßes der Bioverfügbarkeit bei ZWEI oralen Arzneiformen)

### Der Standard Bioäquivalenz

Bioäquivalente Arzneimittel weisen eine

**gleichartige Bioverfügbarkeit**

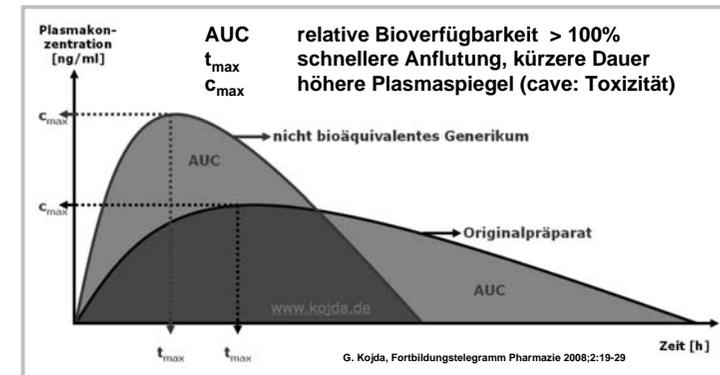
auf, d.h. die Resorption der Wirkstoffe erfolgt nach Applikation der Zubereitungen

**mit identischem Ausmaß und**  
(relative Bioverfügbarkeit = 1)

**mit gleicher Geschwindigkeit**  
( $C_{max}$  und  $t_{max}$  identisch)

kojda.de

### Nicht bioäquivalente orale Dargreichungsformen

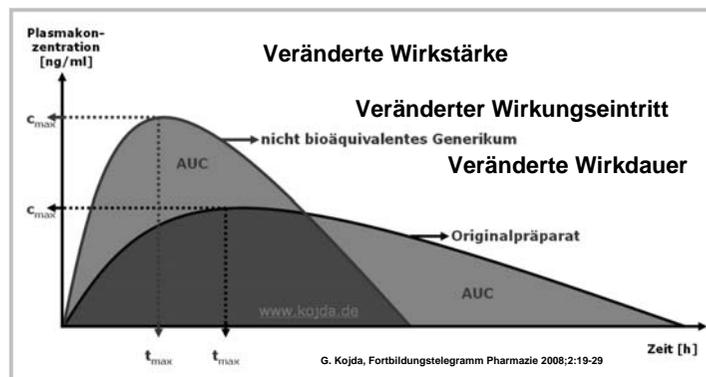


Fortbildungsartikel kostenlos erhältlich unter:

[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut\\_Idem\\_Opioide\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM2007.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opioide_fuer_FORTE_PHARM2007.pdf)

kojda.de

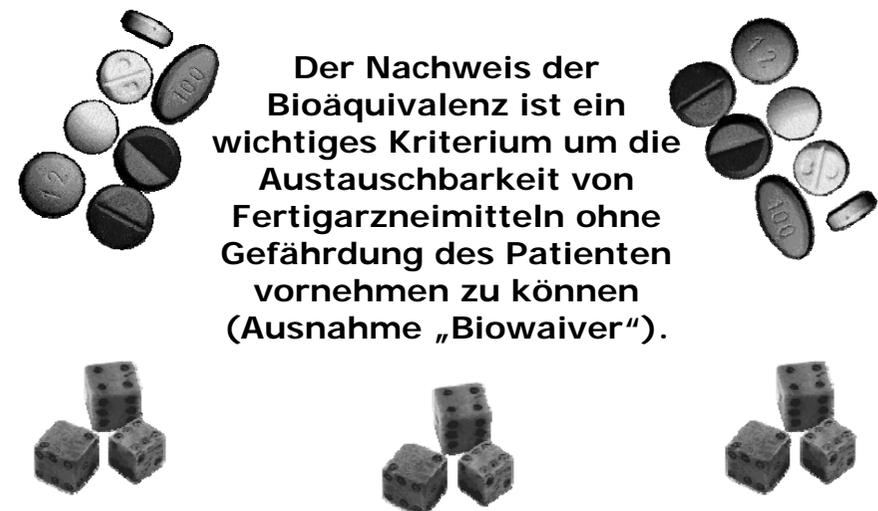
### Mögliche Folgen fehlender Bioäquivalenz



Fortbildungsartikel kostenlos erhältlich unter:

[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut\\_Idem\\_Opioide\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM2007.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opioide_fuer_FORTE_PHARM2007.pdf)

kojda.de



Der Nachweis der Bioäquivalenz ist ein wichtiges Kriterium um die Austauschbarkeit von Fertigarzneimitteln ohne Gefährdung des Patienten vornehmen zu können (Ausnahme „Biowaiver“).

kojda.de

„In vivo bioequivalence studies are needed when there is a risk that possible differences in bioavailability may result in therapeutic inequivalence.“  
(EMA-Richtlinien, 2001)

- Präparate, bei welchen Veränderungen der Bioverfügbarkeit den Therapieerfolg und/oder die Verträglichkeit vermindern können
- Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite
- Kombinationspräparate, wenn von einer pharmakokinetischen Interaktion auszugehen ist, die zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit führen kann
- Präparate mit modifizierter Wirkstofffreisetzung (z.B. Retardierung)

## Biopharmazeutisch problematische Arzneistoffe (Auswahl)

Allopurinol	Diltiazem	Methylthiouracil	Probenecid
Alprenolol	Eisensalze	Molsidomin	Propranolol
Atenolol	Furosemid	Morphin	Spiroglacton
Betamethason	Gallopamil	Naproxen	Sulfasalazin
Carbamazepin	Imipramin	Nifedipin	Triamcinolon
Chloroquin	Levodopa	Phytomenadion	Triamteren
Dexamethason	Lithiumsalze	Pirenzepin	<b>Verapamil</b>
Digitalisglykoside	Methyldopa	Prednisolon	
Dihydroergotamin	Methylprednisolon	Prednison	

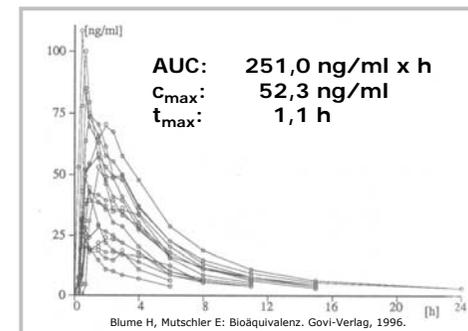
nach: Blume H, Mutschler E: Bioäquivalenz. Govi-Verlag, 1996.

## Wichtige Anforderungen an die Prüfung der Bioäquivalenz

- Sorgfältige Planung der klinischen Studie**  
(gutes Prüfprotokoll, Statistik, Probandenauswahl, Randomisierung etc. )
- Einsatz von GCP-konformen Prüfmustern**  
(gleichmäßige Verarbeitung, Hilfsstoffe)
- Ausreichend geeignete Messverfahren**  
(sensitive Analytik, Validierung des Verfahrens)
- Geeignete Auswertung und Bewertung der Daten**  
(statistischer Äquivalenztest bzgl. z.B. AUC)

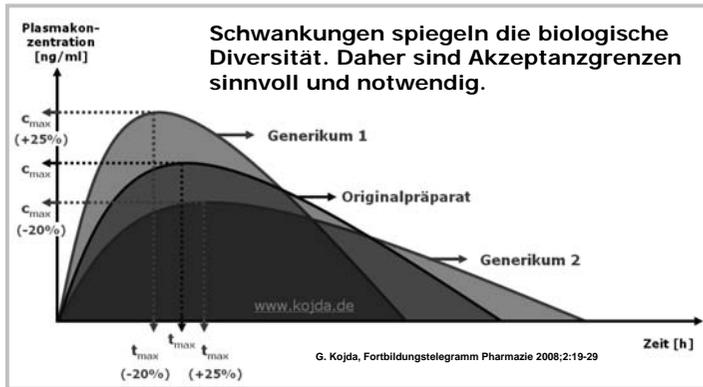


## Praxisbeispiel Plasmaspiegelkurven



Präparat:  
Isoptin® 80 mg  
Filmtabletten  
Knoll  
Verapamilhydrochlorid

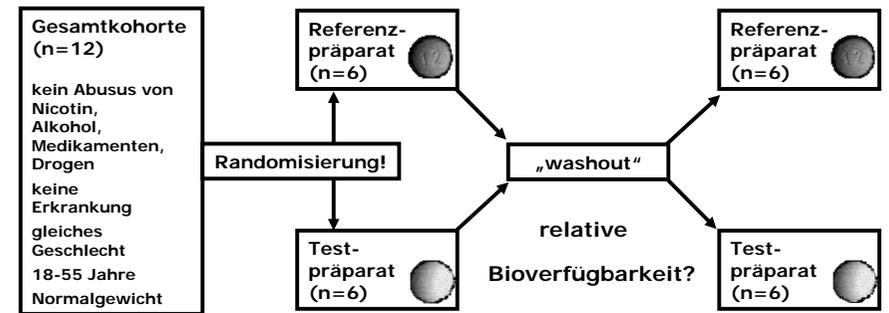
**Akzeptanzgrenzen bei Bioäquivalenzuntersuchungen**



Fortbildungsartikel kostenlos erhältlich unter:  
[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut\\_Idem\\_Opioid\\_e\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM2007.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opioid_e_fuer_FORTE_PHARM2007.pdf)

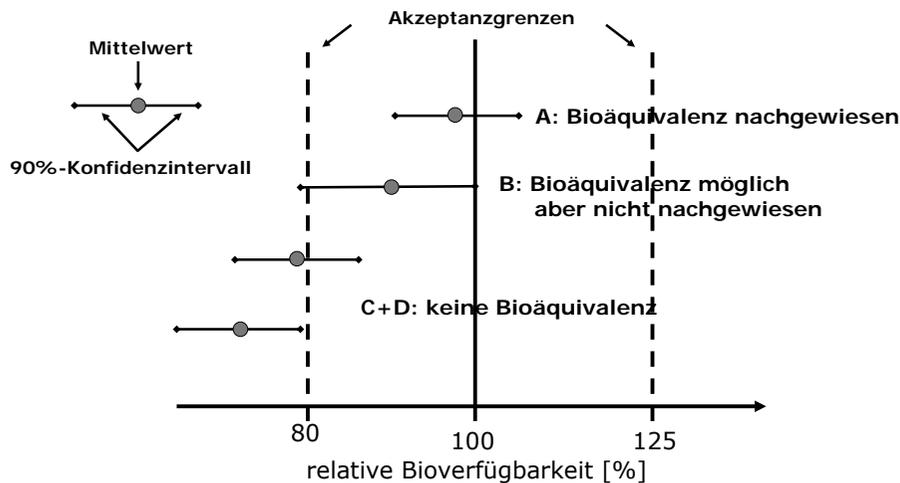
**Sorgfältige Planung der klinischen Studie zur Überprüfung der Bioäquivalenz**

(schnell freisetzende Arzneiform, einfache Kinetik, Mindestprobandenzahl)

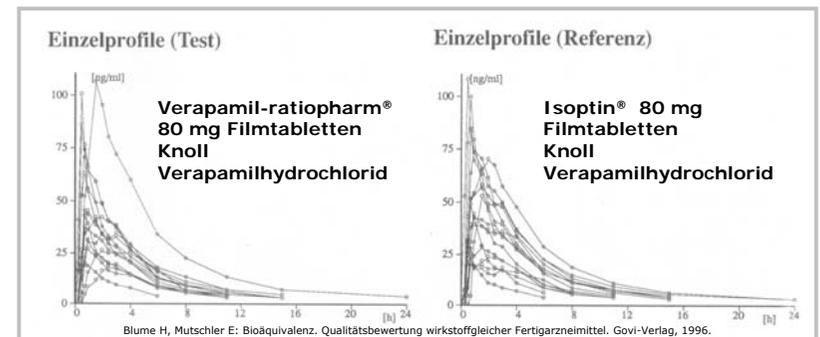


Design:  
 2-fach crossover-Studie, Single-dose peroral, 7 Tage washout

**Fallunterscheidungen für die Bioäquivalenzentscheidung**



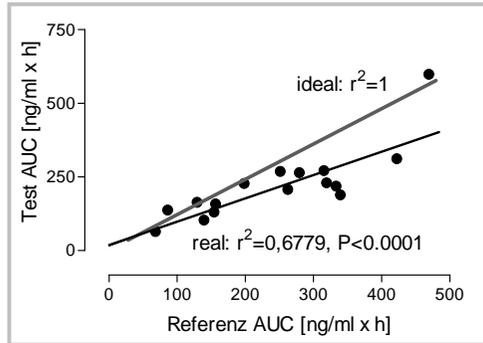
**Beispiel für Bioäquivalenznachweis**



### AUC-Daten nach Gabe von Test und Referenz bei Verapamil 80 mg Filmtablette

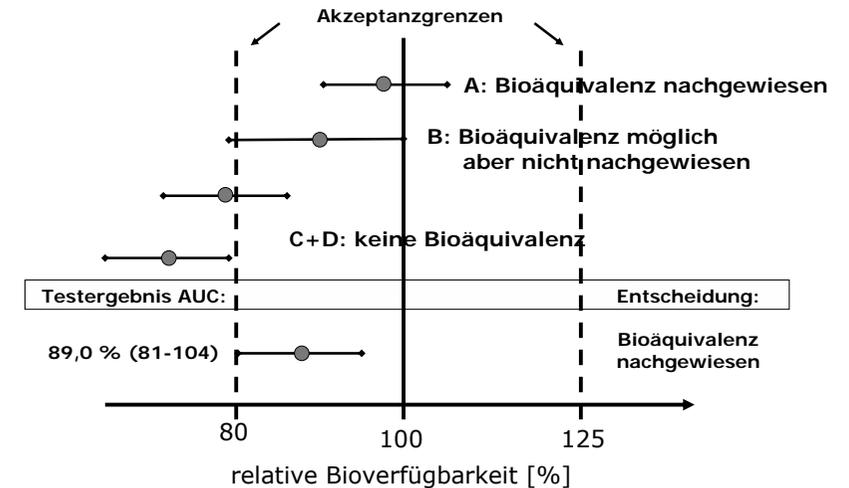
(AUC in ng/ml x h)

Proband	Test	Referenz
1	138	86
2	219	333
3	272	315
4	131	154
5	104	139
6	228	198
7	599	469
8	312	422
9	189	339
10	164	129
11	265	279
12	230	319
13	269	251
14	65	68
15	208	262
16	159	156



Relative Bioverfügbarkeit: 89 % (81-104)  
 Relative  $C_{max}$ : 78-109 %  
 $t_{max}$ : 1,6 h (Test), 1,1 h (Referenz)

### Fallunterscheidungen für die Bioäquivalenzentscheidung



Der Nachweis der Bioäquivalenz ist ein wichtiges Kriterium um die Austauschbarkeit von Fertigarzneimitteln ohne Gefährdung des Patienten vornehmen zu können (Ausnahme „Biowaiver“).



Dennoch, Generika werden nur gegenüber dem Originalpräparat geprüft, nicht gegeneinander.



### Fallbeispiel aus der Apotheke

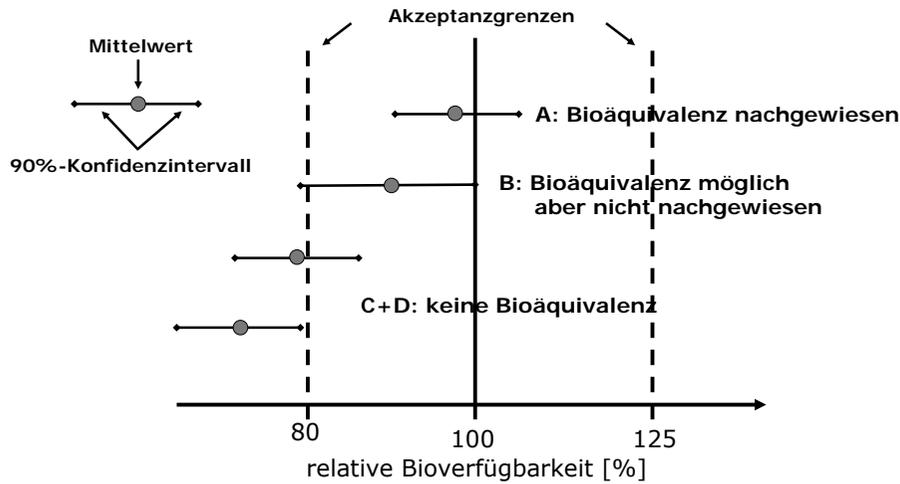


Müdigkeit  
 Kopfschmerzen  
 Schwindel (besonders beim Aufstehen)

Folge des Austauschs eines verordneten Generikums (Verapamil 80 mg Filmtabletten) gegen ein Rabatt-Generikum?

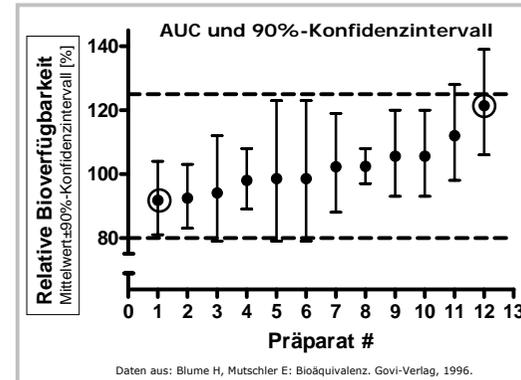
## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die Prüfung auf Bioäquivalenz für Generika untereinander:  
Alles ist möglich, nichts ist geprüft!



## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

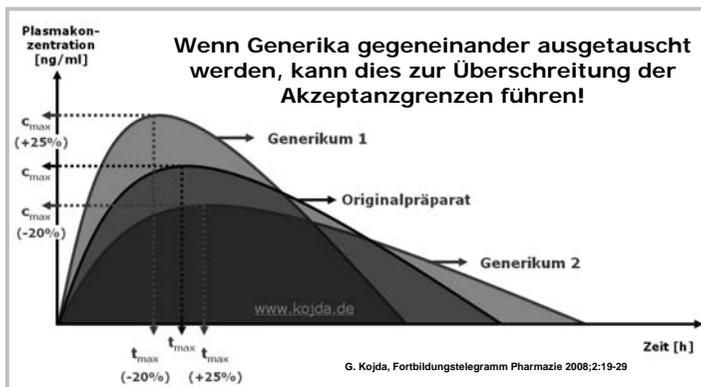
Beispiele für Bioäquivalenznachweis bei  
Verapamil 80 mg Filmtabletten Generika  
(Referenz Isoptin® 80 mg)



Präparat	Hersteller
Azapamil 80	Azuchemie
Cardiagutt 80	Engelhard
Cardioprotect 80	Efeka
durasoptin 80	Durachemie
Verahexal 80	Hexal
Veramex 80	Labaz
Verapamil 80 mg	Sanol
Verapamil AL 80	Aliud
Verapamil OPT 80	Braun u. Herberg
Verapamil-ratiopharm 80	ratiopharm
Verapamil-Wolff 80	Wolff
Veroptinstada 80	STADAPharm

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Erlaubte Schwankungen bei  
Bioäquivalenzuntersuchungen

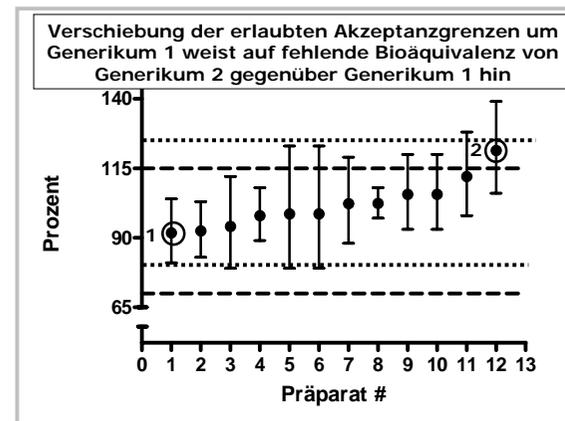


Fortbildungsartikel kostenlos erhältlich unter:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut-Idem-Opioid-fuer-FORTE-PHARM2007.pdf>

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Ein direkter Vergleich der relativen Bioverfügbarkeit  
verschiedener Generika ist nicht statthaft  
(unterschiedliche Probanden und Studienbedingungen)

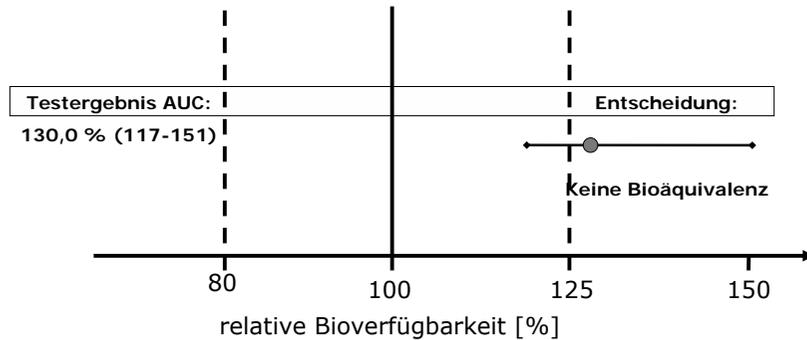


Echte Akzeptanzgrenze  
.....  
- - - - -  
kalkulierte Akzeptanzgrenze

## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Ein Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit verschiedener Generika ist nicht statthaft  
(unterschiedliche Probanden und Studienbedingungen)

Berechnung beruht darauf, dass Generikum 1 als Referenzpräparat und Generikum 2 als Testpräparat definiert ist.



## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

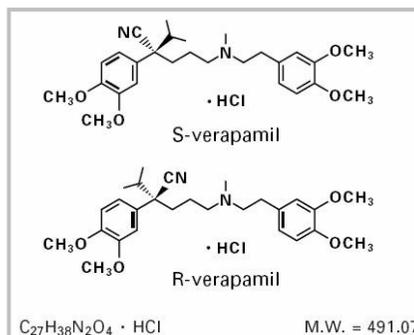


Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit sollte gefordert werden, dass ein Generikum nur durch ein anderes Generikum ausgetauscht werden darf, wenn zwischen beiden Präparaten die Bedingung der Bioäquivalenz erfüllt ist. (Ausnahme „Biowaiver“).



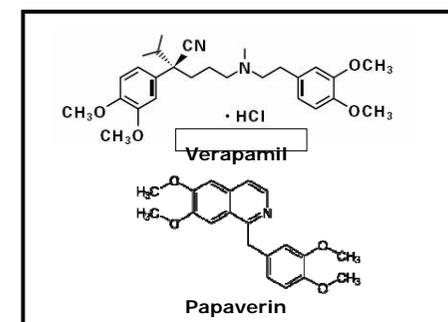
## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Warum können den Patienten beim Austausch untereinander nicht bioäquivalenter Generika von Verapamil 80 mg Filmtabletten Gefahren drohen?



## Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Verapamil ist das Ergebnis einer systematischen Variation des Moleküls Papaverin, ein stark glattmuskulär relaxierendes Alkaloid aus Papaver somniferum (Opiumextrakt: atonische Obstipation)!



## Anwendungsgebiete für Isoptin 80 mg Filmtabletten



- Symptomatische koronare Herzkrankheit:
- chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)
- instabile Angina pectoris (Crescendoangina, Ruheangina)
- vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
- Angina pectoris bei Zustand nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, wenn Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind.
- Störungen der Herzschlagfolge bei:
  - paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie
  - Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom)
- Hypertonie.

Warum der Austausch untereinander nicht bioäquivalenter Generika von Verapamil 80 mg Filmtabletten den Patienten schaden kann!

## Verstärkung der Wirkungen

negative Inotropie



## Verstärkung der häufigen (1-10 %) Nebenwirkungen\*

Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz,

negative Chronotropie

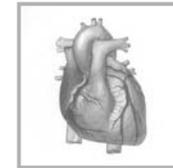


Sinusbradykardie,

negative Dromotropie



AV-Block I. Grades,



\*ausgewählte Nebenwirkungen (nach Fachinformation Isoptin)

Warum der Austausch untereinander nicht bioäquivalenter Generika von Verapamil 80 mg Filmtabletten den Patienten schaden kann!

## Verstärkung der Wirkungen

Vasodilatation



## Verstärkung der häufigen (1-10 %) Nebenwirkungen\*

übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen (cave: *Synkope*), Flush, Hautrötung, Wärmegefühl, Knöchelödeme, *Kopfschmerz*

Andere



*Müdigkeit*, Nervosität, *Schwindel*, Nervosität, Schwindel, Parästhesien, Neuropathie, Tremor, Übelkeit, Völlegefühl, Obstipation



## Fallbeispiel aus der Apotheke



Es besteht die realistische Möglichkeit, dass die genannten Beschwerden damit zusammenhängen, dass das verpflichtend ausgetauschte Verapamil-Präparat nicht bioäquivalent zu dem vorherigen Generikum ist, d.h. die AUC oberhalb der erlaubten Akzeptanzgrenzen liegt.

## Frage:

Kann man sagen, dass der Austausch von Generika gegen das Originalpräparat keinen Anlass zu Bedenken gibt?



[www.generika-apotheke.ch](http://www.generika-apotheke.ch)

kojda.de

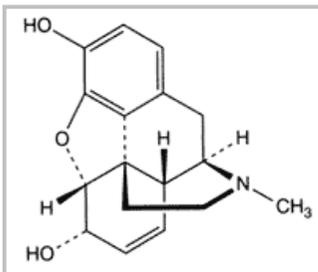
## Antwort:

Grundsätzlich ja, aber.....

- Bei speziellen pharmazeutischen Zubereitungen, wie orale Retard-Formulierungen oder transdermale therapeutische Systeme können bei Patienten nach dem Austausch Probleme auftreten, die bei Probanden unentdeckt blieben.
- Bei schwierig einzustellenden Therapien kann auch der Austausch eines Originalpräparates durch ein Generikum mit nachgewiesener Bioäquivalenz klinisch relevante Beeinträchtigungen des Therapieerfolges nach sich ziehen.

kojda.de

## Morphin

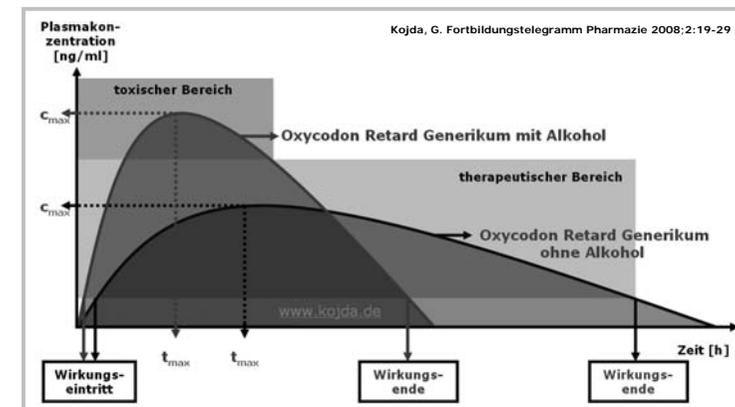


Bestandteil des Milchsafes von  
Papaver somniferum

- medizinische Anwendung erstmals dokumentiert durch Theophrastus 300 v.C. (Dysenterien)
- Isoliert 1803 durch den Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Ferdinand Sertürner
- Benannt von Sertürner nach Morpheus, dem „Gott der guten Träume“
- Suchtgefahr seit Jahrhunderten bekannt

kojda.de

**Die „Alkohohl-Dose-Dumping“ Problematik:**  
Ein Problem bei der Retardierung, welches dazu führt, dass Alkohol die Retardierung zerstört und Arzneistoff zu schnell freigesetzt wird.



Fortbildungsartikel kostenlos erhältlich unter:

[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut\\_Idem\\_Opioid\\_euer\\_FORTE\\_PHARM2007.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opioid_euer_FORTE_PHARM2007.pdf)

kojda.de

**Besonderheiten beim Austausch von Opioiden**

Die Schmerzempfindung und damit auch die Wirkung der Opioiden wird durch psychosoziale Faktoren stark beeinflusst.

Als Basistherapie sind Retardpräparate, also beim Austausch problematische Zubereitungen, unverzichtbar.

Schwankungen bei Bioäquivalenzparametern werden bei der Schmerztherapie physisch wahrgenommen.

Die meist notwendige Neueinstellung stellt eine besondere Beeinträchtigung der Versorgung von Schmerzpatienten dar.

**Schwierig einzustellende Therapien**

- Therapie der Epilepsie
- Therapie chronischer bzw. starker Schmerzen
- Therapie von Herzrhythmusstörungen
- Therapie venöser Thrombosen (antikoagulatorische Therapie)
- Therapie (systemisch) von Mykosen
- Therapie der HIV-Infektion
- Therapie von Tuberkulose und Malaria
- Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen
- Therapie der Schizophrenie
- Therapie der Depression (auch „burn-out“-Syndrom)

**Fazit:**

Am Beispiel der BTMs wird deutlich, dass ein konsequenter Austausch von Generika gegen das Originalpräparat bei sensiblen und nur mit größerem medizinischem Aufwand einstellbaren Pharmakotherapien zu besonderen Belastungen bei Patienten führen kann, u.a. weil oft eine Neueinstellung erforderlich wird.

Es erscheint für den *behandelnden Arzt* daher empfehlenswert eine sensible schwer einzustellende Therapie zu belassen (kein-Aut-Idem!) bzw. den Patienten komplett neu auf die Pharmakotherapie mit den jeweils rabattbegünstigten Generika einzustellen (kann theoretisch jedes Jahr passieren).

Auch *Apotheker* können den Austausch von z.B. Opioiden und Antiepileptika gegen rabattbegünstigte Generika ablehnen, wenn sich die daraus ergebende Behandlungsprobleme durch Beratung nicht lösen lassen („pharmazeutischen Bedenken“).

Fortbildungsartikel mit Aut-Idem-Bezug kostenlos erhältlich unter:

[http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Compliance\\_fuer\\_FORTE\\_PHARM2008.pdf](http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Compliance_fuer_FORTE_PHARM2008.pdf)  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>



1. Jahrgang, Juli/August 2007, 75-87  
- - - Rubrik Fortbildungsartikel - - -

## Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Das FORTBILDUNGSTELEGRAMM PHARMAZIE (FORTE-PHARM) ist das erste für die Fortbildung zertifizierte Online-Fachmagazin rund um pharmazeutische Wissenschaften mit therapieorientiertem Schwerpunkt für die Apothekenpraxis.

Das FORTE-PHARM fühlt sich zuallererst den ApothekerInnen verpflichtet, die durch ihre Arbeit in öffentlichen Apotheken einen wichtigen Beitrag zur Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in Deutschland leisten.

Zur Kontrolle der Unabhängigkeit, Qualität und Praxisrelevanz dient dem FORTE-PHARM ein Lektorat, welches aus unabhängigen Hochschul- bzw. Universitätsklinik-Experten sowie niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen besteht (peer-review).

Fortbildung verbessert die Versorgung von Patienten und damit letztlich von uns allen! Fortbildung darf deshalb nicht von monetären Interessen bestimmt werden. Deshalb verzichtet das FORTE-PHARM als universitäres und kostenloses Bildungsangebot auf Anzeigenkunden, Sponsoren und Autorenhonorare.

Wenn Sie aktiv mitmachen möchten, d.h. Artikel, Fallberichte etc. beitragen, wenden Sie sich bitte an: [koida@uni-duesseldorf.de](mailto:koida@uni-duesseldorf.de).

[koida.de](http://koida.de)