

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

11 NATHAN, D.M.: N. Engl. J. Med. 2010; online publiziert am 14. März 2010  
M 12 ABUISSA, H. et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 821-6

Becapler-  
min:  
REGANEX  
(A, CH)

## Kurz und bündig

Clopidogrel:  
PLAVIX  
(A, CH)

Morphin:  
MUNDI-  
DOL  
(A)  
M-RETARD  
HELVE-  
PHARM  
(CH)

Oxycodon:  
OXYNORM  
(A, CH)

Rotavirus-  
Impfstoff:  
ROTARIX  
(A, CH)

**Oxycodon-Präparate (OXYGESIC, Generika) im Qualitätsvergleich:** Das Zentrallaboratorium deutscher Apotheker überprüft in einer Reihenuntersuchung die pharmazeutische Qualität von sieben retardierten Oxycodon-Präparaten zu 40 mg. Alle geprüften Produkte entsprechen den Anforderungen des amerikanischen bzw. europäischen Arzneibuches in Bezug auf Identität, Gleichförmigkeit der Masse, Wirkstoffgehalt (gefunden zwischen 93,7% und 96,9% der Deklaration) und In-vitro-Freisetzung (nach 8 Stunden bei OXYGESIC 90,3%, bei Generika zwischen 94,2% und 98,3%). Das Original und die Generika sind allerdings unterschiedlich retardiert: OXYGESIC setzt Oxycodon aufgrund einer kombinierten Retardierung in den ersten vier Stunden rascher frei als alle geprüften Generika, die nahezu identische Freisetzungprofile aufweisen (KAUNZINGER, A. et al.: Pharm. Ztg. 2010; 155: 1344-8). Nachfolgend vergleichen wir die Preise der geprüften Präparate auf der Basis von 100 Retardtabletten zu 40 mg. Preiswerte Generika kosten 45% weniger als OXYGESIC. Oxycodon erachten wir als Opioidanalgetikum der fernerer Wahl. Wir bevorzugen Morphin, das zudem in etwa äquivalenter Dosis (100 Tabletten zu 60 mg Retard) bereits für 95,09 € (MORPHANTON) angeboten wird, also über 80% preiswerter als OXYGESIC, –Red.

Handelsname (Hersteller)	€	Handelsname (Hersteller)	€
OXYCODON-HCL ABZ	297,85	OXYCODON-HCL HEXAL	329,38
OXYCODON-HCL BETA	297,85	OXYCODON-HCL RATIOPHARM	329,38
OXYCODON-HCL STADA	297,85	OXYGESIC (Mundipharma)	546,73
OXYCODON-HCL CT	329,36		

**Rückruf von Clopidogrel-Generika mit Wirkstoff aus indischer Produktion:** Die europäische Arzneimittelbehörde EMA empfiehlt „vorbeugend“ den Rückruf für Clopidogrel-Generika, die Wirkstoff aus der Produktion der indischen Firma Glochem Ltd. enthalten. Betroffen sind Lizenzprodukte der Firma Acino Pharma (Basel): Clopidogrel-Präparate von 1A, ABZ, CT, Hexal, Ratiopharm und Sandoz. Begründet wird die Maßnahme mit einer Betriebsprüfung, die aufgedeckt hat, dass Glochem sich nicht an die Regeln für gute Herstellungspraxis (GMP) hält (EMA: Presseerklärung vom 25. März 2010). Die Generika dürften kurzfristig mit Wirkstoff anderer Rohstofflieferanten wieder erhältlich sein. Die Entscheidung der EMA zur vorbeugenden Risikoabwehr ist nachvollziehbar, da striktes Befolgen der GMP-Regeln eine Voraussetzung für eine reproduzierbare Arzneimittelqualität ist. Nicht nachvollziehbar ist allerdings, warum die Behörden zwar bei den Clopidogrel-Generika, für die es keine konkreten Hinweise auf tatsächliche Qualitätsmängel gibt, Chargenrückrufe anordnen, nicht aber bei dem ▼Rotavirusimpfstoff ROTARIX, der trotz erwiesener Kontamination mit Fremdvirus-DNA ohne Maßnahmen im Handel bleiben darf (siehe unten), –Red.

**Verunreinigung in ▼Rotavirusimpfstoff: ROTARIX bis auf Weiteres meiden?** Der Schluckimpfstoff ▼ROTARIX enthält einen abgeschwächten humanen Rotavirusstamm und ist zur Vorbeugung von Rotavirus-bedingten Gastroenteritiden bei Säuglingen ab sechs Wochen zugelassen (a-t 2008; 39: 111-4). Die Impfung wurde bislang nicht in die allgemeinen Impfpfehlungen aufgenommen. Mit einer neuen Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Methode weisen unabhängige US-amerikanische Forscher jetzt in ROTARIX und im Saatvirus DNA des porcinen (vom Schwein stammenden) Circovirus-1 (PCV-1) nach. Die Verunreinigung dürfte also von Anfang an in ROTARIX enthalten gewesen sein, das in einer belgischen Filiale von GlaxoSmithKline auf Verozellen (Nierenzellen von Grünen Meerkatzen) produziert wird. GSK und Zulassungs-

behörden betonen, dass PCV-1 zwar bei Schweinen verbreitet vorkommt, es jedoch keine Hinweise auf Infektionen oder Vermehrung beim Menschen gibt.<sup>1-3</sup> Bei dem ebenfalls in Verozellen gezüchteten Konkurrenzprodukt ROTATEQ finden sich nach vorläufigen Ergebnissen auch mit der neuen PCR-Methode keine Spuren von PCV-1.<sup>4</sup>

Bemerkenswert sind die international unterschiedlichen Strategien der Zulassungsbehörden. In Europa stellt die EMA zwar fest, dass die Fremdvirusbestandteile nicht in den Impfstoff hineingehören, sieht jedoch in der Kontamination – wie auch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – weder ein Risiko noch die Notwendigkeit, die Anwendung von ROTARIX einzuschränken.<sup>1,5</sup> Die EMA entscheidet hierbei weniger konsequent als bei den Clopidogrel-Generika, deren indischer Rohstoffproduzent durch formale Mängel in der Produktionsorganisation aufgefallen ist (siehe linke Spalte). Das PEI will in eigenen Tests prüfen, ob „auch intakte Viruspartikel und in der Gewebekultur vermehrungsfähige Viren nachgewiesen werden können“.<sup>6</sup> Die US-amerikanische FDA hingegen empfiehlt Ärzten, vorübergehend auf die Verwendung des Impfstoffes zu verzichten, bis die Behörde weitere Daten hat – „as agency learns more“.<sup>2</sup> Ähnlich entscheiden auch das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic und die Behörden Hongkongs.<sup>3,6</sup> Diese Empfehlungen folgen dem Prinzip des vorbeugenden Verbraucherschutzes. Die Strategie von EMA und PEI – entwarnen und dann prüfen – belässt das Restrisiko der Verunreinigung, das in diesem Fall wahrscheinlich gering ist, beim geimpften Säugling und nicht beim Hersteller.

GSK verkaufte 2009 weltweit ROTARIX im Wert von 320 Mio. €.<sup>4</sup> Sofern die Impfung überhaupt infrage kommt, sollte – wie von der FDA empfohlen – ROTATEQ verwendet werden. Es dürfte kein Zufall sein, dass GSK gerade jetzt den Preis von ROTARIX in Deutschland um 25%<sup>7</sup> gesenkt hat, –Red.

- 1 EMA: Pressemitteilung vom 26. März 2010
- 2 FDA News Release vom 22. März 2010
- 3 Swissmedic: Rotavirus – Information über vorläufige Einstellung des Vertriebes wegen Qualitätsabklärungen, 23 März 2010
- 4 Scrip 2010; Nr. 3490: 12
- 5 Paul-Ehrlich-Institut: Pressemitteilung vom 26. März 2010
- 6 Scrip 2010; Nr. 3490: 21
- 7 GlaxoSmithKline: Pressemitteilung vom 16. März 2010

**Becaplermin (REGANEX) und Krebs – der lange Weg zur Kontraindikation:** Der rekombinante Wachstumsfaktor Becaplermin (REGANEX Gel) wird zur äußerlichen Behandlung tiefer chronischer diabetischer Ulzera angeboten. Bereits in der klinischen Erprobung sind Hauttumoren aufgefallen (0,8% vs. 0% unter Placebo; a-t 2000; 31: 18-9). Vor zwei Jahren verwies die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA zudem auf eine Auswertung von Versicherungsdaten, wonach die Mortalität bei Patienten mit Krebs zunimmt, die drei oder mehr Tuben REGANEX angewendet haben (a-t 2008; 39: 52; relatives Risiko 5,2; 95% Konfidenzintervall 1,6-17,6). Eine Zunahme neuer Krebserkrankungen findet sich nicht. Die Untersuchung war allerdings zu kurz, um neue Karzinome zu erfassen (FDA: Update of Safety Review of REGANEX [Becaplermin], 6. Juni 2008). In der US-amerikanischen Produktinformation wird seitdem auf die erhöhte Todesrate an systemischen Malignomen hingewiesen (Ortho-McNeil: Produktinformation REGANEX Gel, Stand Mai 2008). In der deutschen Fachinformation fehlt dagegen immer noch eine konkrete Warnung vor der Gefährdung durch Gebrauch von drei und mehr Tuben (Janssen-Cilag: Fachinformation REGANEX 0,01% Gel, Stand Nov. 2009). Im Februar 2010 greift die europäische Zulassungsbehörde EMA die Daten auf und erklärt jegliches vorbestehendes Malignom zur Gegenanzeige. Zuvor galten nur Tumoren im Bereich der Applikationsstelle als Kontraindikation. Um robustere Daten zu erhalten, fordert die EMA jetzt den Hersteller auf, „mehr Informationen zur möglichen systemischen Absorption“ zu liefern (EMA: Presseerklärung zu REGANEX vom 18. Febr. 2010) – zehn Jahre nach Markteinführung des Mittels. Im März 2010 kommt der Hinweis auf die neue Gegenanzeige beim verord-