



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. Dezember 2013  
EMA/46874/2014  
EMA/H/C/000169/WS/355  
EMA/H/C/000255/WS/355

## Fragen und Antworten

---

# Rücknahme des Antrags auf Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Exelon und Prometax (Rivastigmin)

Am 21. November 2013 teilte Novartis Europharm Ltd. dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag für eine Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von den Arzneimitteln Exelon und Prometax zurücknimmt. Die Änderung betraf eine Erweiterung des Anwendungsgebiets, damit das transdermale Pflaster (13,3 mg/24 h) zur Behandlung von Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz angewendet werden kann.

## Was sind Exelon und Prometax?

Exelon und Prometax sind Arzneimittel, die den Wirkstoff Rivastigmin enthalten. Sie sind als Kapseln, orale Lösung und transdermale Pflaster (Pflaster, die das Arzneimittel über die Haut abgeben) in verschiedenen Stärken erhältlich.

Exelon und Prometax sind in der Europäischen Union seit Mai 1998 zugelassen. Alle Darreichungsformen dieser Arzneimittel können für die Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz, einer progressiven Erkrankung des Gehirns, die im zunehmenden Maße Gedächtnis, Denkvermögen und Verhalten beeinträchtigt, angewendet werden.

Die Kapseln und die orale Lösung können auch angewendet werden, um leichte bis mittelschwere Demenz bei Patienten mit Parkinson-Krankheit zu behandeln.

## Wofür sollten Exelon und Prometax angewendet werden?

Die transdermalen Pflaster (13,3 mg/24 h) von Exelon und Prometax sollten auch zur Behandlung von Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz angewendet werden.



## **Wie sollen Exelon und Prometax wirken?**

Die transdermalen Pflaster von Exelon und Prometax sollen bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz in der gleichen Weise wie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz wirken.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz sterben bestimmte Nervenzellen im Gehirn ab, was zu niedrigen Spiegeln des Neurotransmitters Acetylcholin (eine Substanz, mit deren Hilfe die Nervenzellen untereinander kommunizieren) führt. Der Wirkstoff in Exelon und Prometax, Rivastigmin, wirkt durch das Blockieren der Enzyme, die Acetylcholin aufspalten: Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase. Durch das Blockieren dieser Enzyme ermöglicht Rivastigmin eine Erhöhung der Acetylcholinspiegel im Gehirn und trägt somit zu einer Reduzierung der Symptome der Alzheimer-Demenz bei.

## **Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?**

Das Unternehmen legte die Ergebnisse einer 24-wöchigen Hauptstudie mit 716 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz vor, welche das transdermale Pflaster (13,3 mg/24 h) mit einem nicht-wirksamen transdermalen Pflaster in niedrigerer Dosierung (4,6 mg/24 h) verglich. Das Arzneimittel wurde in dieser Studie aufgrund der bisherigen Erfahrungen des Unternehmens, dass Patienten unter Placebo ihre Behandlung nicht beenden, mit einem Pflaster in niedrigerer Dosierung und nicht mit Placebo (eine Scheinbehandlung) verglichen. Die Hauptindikatoren für die Wirksamkeit waren Veränderungen der Symptome in zwei Hauptbereichen: kognitiv (die Fähigkeit zu denken, zu lernen und sich zu erinnern) und global (eine Kombination verschiedener Bereiche, wie allgemeines Funktionieren, kognitive Symptome, Verhalten und die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten).

## **In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?**

Der Antrag wurde zurückgenommen, nachdem der CHMP die vom Unternehmen eingereichten Unterlagen ausgewertet und Listen von Fragen formuliert hatte. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

## **Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?**

Aufgrund der geprüften Daten und der Antworten des Unternehmens auf die Listen von Fragen des CHMP bestanden seitens des CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der CHMP war der vorläufigen Ansicht, dass das transdermale Pflaster (13,3 mg/24 h) für die Behandlung von Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz nicht hätte zugelassen werden können. Obwohl das transdermale Pflaster (13,3 mg/24 h) eine größere Wirkung auf die Symptome als das nicht-wirksame transdermale Pflaster in niedrigerer Dosierung hatte, war der CHMP nicht davon überzeugt, dass diese Wirkung in einen klinisch bedeutsamen Nutzen hätte umgesetzt werden können, insbesondere nicht bei Patienten mit der schwersten Form von Alzheimer-Demenz. Auch wenn das Sicherheitsprofil des Pflasters bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz ähnlich wie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz war, hatte der CHMP Bedenken, dass verschiedene Nebenwirkungen (einschließlich Stürze, Erbrechen und Durchfall, Dehydration, Appetitlosigkeit und psychiatrische Erkrankungen) bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz häufiger und schwerer zu sein schienen. Dies könnte bei Patienten mit schwerer Krankheit schwerwiegende Folgen haben, die in dieser anfälligeren Patientengruppe Besorgnis erregen.

Zum Zeitpunkt der Rücknahme war der CHMP daher der Ansicht, dass der Nutzen von Exelon/Prometax transdermales Pflaster zur Behandlung von Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz gegenüber den Risiken nicht überwiegt.

### **Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?**

In seinem offiziellen Schreiben gab das Unternehmen an, seine Entscheidung, den Antrag zurückzunehmen, gründete sich auf die Auffassung des CHMP, dass die vorgelegten Daten zur Unterstützung des neuen Anwendungsgebiets nicht ausreichten, um eine Zulassung zu empfehlen.

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMA über die Rücknahme des Antrags informiert, ist hier verfügbar.

### **Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien mit Exelon oder Prometax teilnehmen?**

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass sich für Patienten, die derzeit an klinischen Prüfungen mit Exelon oder Prometax teilnehmen, keine Konsequenzen ergeben.

Sollten Sie an einer klinischen Studie teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

### **Was geschieht mit Exelon und Prometax in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten?**

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Exelon und Prometax in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten.

Den vollständigen Wortlaut des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts für Exelon finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

Den vollständigen Wortlaut des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts für Prometax finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).