



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29. Januar 2016
EMA/55039/2016
EMA/H/C/004236

Fragen und Antworten

Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Aripiprazole Mylan (Aripiprazol)

Am 8. Januar 2016 teilte Mylan S.A.S. dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Aripiprazole Mylan für die Behandlung von Schizophrenie sowie zur Behandlung und Vorbeugung manischer Episoden bei Patienten mit bipolarer Störung Typ I zurücknimmt.

Was ist Aripiprazole Mylan?

Aripiprazole Mylan ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Aripiprazol enthält. Es sollte als Tabletten (5 mg, 10 mg, 15 mg und 30 mg) und als 10-mg- und 15-mg-Schmelztabletten (Tabletten, die sich im Mund auflösen) erhältlich sein.

Aripiprazole Mylan wurde als „Generikum“ entwickelt. Das bedeutet, dass Aripiprazole Mylan einem bereits in der Europäischen Union (EU) zugelassenen „Referenzarzneimittel“, Abilify, ähnlich ist.

Wofür sollte Aripiprazole Mylan angewendet werden?

Aripiprazole Mylan hätte zur Behandlung von Schizophrenie bei Patienten ab 15 Jahren angewendet werden sollen. Darüber hinaus hätte es zur Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden sowie zur Vorbeugung neuer manischer Episoden bei erwachsenen Patienten mit bipolarer Störung Typ I angewendet werden sollen, die zuvor auf das Arzneimittel angesprochen haben. Außerdem hätte es bis zu 12 Wochen lang zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer manischer Episoden bei Patienten ab einem Alter von 13 Jahren mit bipolarer Störung Typ I angewendet werden sollen.

Wie soll Aripiprazole Mylan wirken?

Der in Aripiprazole Mylan enthaltene Wirkstoff, Aripiprazol, ist ein Antipsychotikum. Sein genauer Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, aber er bindet an mehrere Rezeptortypen von Nervenzellen



im Gehirn. Dadurch werden die Signale, die zwischen den Gehirnzellen von „Neurotransmittern“ übermittelt werden, unterbrochen. Bei den Neurotransmittern handelt es sich um chemische Substanzen, welche Nervenzellen zur Kommunikation mit Nachbarzellen nutzen. Man vermutet, dass Aripiprazol dadurch wirkt, dass es „partieller Agonist“ für die Rezeptoren der Neurotransmitter Dopamin und 5-Hydroxytryptamin (wird auch als Serotonin bezeichnet) ist. Das heißt, dass Aripiprazol wie Dopamin und 5-Hydroxytryptamin wirkt, indem es diese Rezeptoren aktiviert, jedoch eine schwächere Wirkung als die natürlichen Neurotransmitter hat. Die Wirkung von Aripiprazol verändert die Aktivität von Dopamin und 5-Hydroxytryptamin, die bei Schizophrenie und bipolarer Störung abnormal ist. Dies kann helfen, psychotische und manische Symptome zu reduzieren und ihr Wiederauftreten zu verhindern.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Da Aripiprazole Mylan ein Generikum ist, legte das Unternehmen die Ergebnisse von Studien bei Freiwilligen vor, um nachzuweisen, dass die 10-mg-Tablette und die 10-mg-Schmelztablette von Aripiprazole Mylan mit den entsprechenden Tabletten des Referenzarzneimittels, Abilify, bioäquivalent sind. Zwei Arzneimittel sind bioäquivalent, wenn sie im Körper zu derselben Wirkstoffkonzentration führen. Um einen Antrag auf Biowaiver zu unterstützen, legte das Unternehmen zudem Laborergebnisse vor, um nachzuweisen, dass die Tabletten der anderen Stärken von Aripiprazole Mylan sich in identischer Weise wie das Referenzarzneimittel auflösen. Der Biowaiver befreit von der Notwendigkeit einer Wiederholung von Bioäquivalenzstudien für alle anderen Stärken der Tabletten von Aripiprazole Mylan.

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

Der Antrag wurde zurückgenommen, nachdem der CHMP die anfänglich von dem Unternehmen eingereichten Unterlagen ausgewertet und eine Liste von Fragen formuliert hatte. Das Unternehmen hatte zum Zeitpunkt der Rücknahme die Fragen noch nicht beantwortet.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten war der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme der vorläufigen Ansicht, dass Aripiprazole Mylan für die Behandlung von Schizophrenie und zur Behandlung und Vorbeugung von manischen Episoden mit bipolarer Störung Typ I nicht hätte zugelassen werden können.

Der CHMP war der Ansicht, dass die Untersuchungen zur Unterstützung eines Biowaivers nicht akzeptabel waren. Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass die für den Biowaiver erforderlichen Untersuchungen zur Auflösung nicht gemäß den bestehenden Empfehlungen durchgeführt wurden und die Bioäquivalenz für alle verschiedenen Tabletten- und Schmelztablettenstärken somit nicht nachgewiesen wurde.

Zum Zeitpunkt der Rücknahme, war der CHMP daher der Ansicht, dass das Unternehmen nicht genügend Daten vorgelegt hatte, um den Antrag für Aripiprazole Mylan zu unterstützen.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

Das Unternehmen erklärt in dem Schreiben, in dem es die Agentur über die Rücknahme des Antrags informiert, dass es den Antrag aufgrund der Feststellung von Problemen bei der Herstellung zurücknimmt.

Das Rücknahmeschreiben ist [hier](#) verfügbar.

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Aripiprazole Mylan teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass sich keine Konsequenzen für Patienten ergeben, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen.