



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 gennaio 2016  
EMA/55039/2016  
EMA/H/C/004236

## Domande e risposte

---

# Ritiro della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Aripiprazole Mylan (aripiprazolo)

L'8 gennaio 2016 Mylan S.A.S. ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) la sua intenzione di ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Aripiprazole Mylan, per il trattamento della schizofrenia nonché il trattamento e la prevenzione di episodi maniacali in pazienti con disturbo bipolare di tipo I.

## Che cos'è Aripiprazole Mylan?

Aripiprazole Mylan è un medicinale contenente il principio attivo aripiprazolo. Doveva essere disponibile sotto forma di compresse (da 5, 10, 15 e 30 mg) e di compresse orodispersibili (compresse che si sciolgono in bocca) da 10 e 15 mg.

Aripiprazole Mylan è stato sviluppato come "medicinale generico". Ciò significa che Aripiprazole Mylan è simile a un "medicinale di riferimento" già autorizzato nell'Unione Europea (UE), denominato Abilify.

## Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Aripiprazole Mylan?

Aripiprazole Mylan avrebbe dovuto essere usato per trattare la schizofrenia in pazienti di età pari o superiore a 15 anni. Inoltre avrebbe dovuto essere usato per il trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi e per la prevenzione di nuovi episodi maniacali negli adulti con disturbo bipolare di tipo I che in passato avevano risposto positivamente al medicinale, nonché per il trattamento, per un massimo di 12 settimane, di episodi maniacali da moderati a gravi in pazienti con disturbo bipolare di tipo I di età pari o superiore a 13 anni.

## Come avrebbe dovuto agire Aripiprazole Mylan?

Il principio attivo di Aripiprazole Mylan, aripiprazolo, è un medicinale antipsicotico. L'esatto meccanismo d'azione di tale sostanza non è noto. Tuttavia, è stato osservato che essa si lega a diversi tipi di recettori presenti sulle cellule nervose del cervello. Questa azione interrompe i segnali trasmessi tra le



cellule cerebrali dai “neurotrasmettitori”, sostanze chimiche che le cellule nervose utilizzano per comunicare con le cellule vicine. Si ritiene che aripiprazolo sia un “agonista parziale” dei recettori dei neurotrasmettitori dopamina e 5-idrossitriptamina (detta anche serotonina). Ciò significa che aripiprazolo agisce come dopamina e 5-idrossitriptamina attivando tali recettori, ma ha un effetto più debole rispetto ai neurotrasmettitori naturali. L’azione dell’aripiprazolo altera l’attività di dopamina e 5-idrossitriptamina, che non è normale nella schizofrenia e nel disturbo bipolare. Ciò può ridurre i sintomi psicotici e maniacali e prevenirne la ricomparsa.

### **Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?**

Poiché Aripiprazole Mylan è un medicinale generico, la ditta aveva presentato i risultati degli studi su volontari per dimostrare che la compressa da 10 mg e la compressa orodispersibile da 10 mg di Aripiprazole Mylan erano bioequivalenti alle compresse del medicinale di riferimento corrispondente, Abilify. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo. La ditta ha anche presentato una richiesta di *biowaiver*, giustificandola con prove di laboratorio intese a dimostrare che le compresse di Aripiprazole Mylan in altri dosaggi si sciolgono allo stesso modo del medicinale di riferimento. Il *biowaiver* esenta dalla necessità di ripetere gli studi di bioequivalenza per tutti gli altri dosaggi delle compresse di Aripiprazole Mylan.

### **A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?**

La domanda è stata ritirata dopo che il CHMP aveva valutato la documentazione iniziale fornita dalla ditta e aveva formulato una serie di domande. Al momento del ritiro la ditta non aveva ancora risposto alle domande.

### **Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?**

In base all’esame dei dati, al momento del ritiro della domanda, il CHMP aveva espresso un parere preliminare contrario all’autorizzazione di Aripiprazole Mylan per il trattamento della schizofrenia nonché per il trattamento e la prevenzione di episodi maniacali in pazienti con disturbo bipolare di tipo I.

Il CHMP riteneva che le prove fornite a sostegno della richiesta di *biowaiver* non fossero accettabili. In particolare, era dell’avviso che le prove di dissoluzione richieste per il *biowaiver* non fossero state eseguite in conformità con le raccomandazioni esistenti e che, pertanto, la bioequivalenza per tutti i diversi dosaggi delle compresse e delle compresse orodispersibili non fosse stata dimostrata.

Al momento del ritiro il CHMP era quindi dell’avviso che la ditta non avesse fornito dati sufficienti a giustificare la domanda presentata per Aripiprazole Mylan.

### **Quali sono stati i motivi invocati dalla ditta per il ritiro della domanda?**

Nella lettera di notifica del ritiro della domanda inviata all’Agenzia, la ditta ha dichiarato che il ritiro era dovuto all’individuazione di problemi a livello della produzione.

La lettera di ritiro è consultabile [qui](#).

### **Quali conseguenze ha questo ritiro per i pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche o in programmi di uso compassionevole?**

La ditta ha informato il CHMP che non vi sono conseguenze per i pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche.