

Anexo I

***Lista das Denominações, Forma(s) Farmacêutica(s), Dosagem(ns),
Via(s) de Administração do(s) Medicamento(s), Titular(es) da(s)
Autorização(ões) de Introdução no Mercado nos Estados-Membros***

Estado-Membro UE / EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	DIDANOSINE AUROBINDO 200mg, gélule gastro-résistante	200mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
França	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	DIDANOSINE AUROBINDO 250mg, gélule gastro-résistante	250mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
França	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	DIDANOSINE AUROBINDO 400mg, gélule gastro-résistante	400mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Alemanha	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosin Aurobindo 200mg magensaftresistente Hartkapseln	200mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Alemanha	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosin Aurobindo 250mg magensaftresistente Hartkapseln	250mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Alemanha	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosin Aurobindo 400mg magensaftresistente Hartkapseln	400mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Itália	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosina Aurobindo 200mg capsule rigide gastroresistenti	200mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral

Itália	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosina Aurobindo 250mg capsule rigide gastroresistenti	250mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Itália	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosina Aurobindo 400mg capsule rigide gastroresistenti	400mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Países Baixos	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosine Aurobindo 250mg maagsapresistente capsules, hard	250mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Países Baixos	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosine Aurobindo 400mg maagsapresistente capsules, hard	400mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Portugal	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosina Aurobindo	250mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Portugal	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosina Aurobindo	400mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral
Roménia	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosine Aurobindo 250mg capsule gastrozistente	250mg	Cápsula gastrorresistente	Via oral

Roménia	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosine Aurobindo 400mg capsule gastrorezistente	400mg	Cápsula gastroresistente	Via oral
Espanha	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	DIDANOSINA AUROBINDO 250mg cápsulas duras gastroresistentes	250mg	Cápsula gastroresistente	Via oral
Espanha	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	DIDANOSINA AUROBINDO 400mg cápsulas duras gastroresistentes	400mg	Cápsula gastroresistente	Via oral
Reino Unido	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosine 200mg gastro-resistant capsules, hard	200mg	Cápsula gastroresistente	Via oral
Reino Unido	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosine 250mg gastro-resistant capsules, hard	250mg	Cápsula gastroresistente	Via oral
Reino Unido	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta	Didanosine 400mg gastro-resistant capsules, hard	400mg	Cápsula gastroresistente	Via oral

Anexo II

***Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo
apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos***

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica da didanosina e nomes associados (ver Anexo I)

Antecedentes

A didanosina (2', 3'-dideoxi-adenosina) é um inibidor da replicação *in vitro* do vírus da imunodeficiência humana (VIH) em culturas de células humanas e linhas celulares. Depois de entrar na célula, a didanosina é enzimaticamente convertida em trifosfato de dideoxi-adenosina (ddATP), o seu metabolito ativo. Na replicação do ácido nucleico viral, a incorporação deste 2', 3'-dideoxi-nucleosídeo evita o alongamento da cadeia e, por conseguinte, inibe a replicação viral. Adicionalmente, a ddATP inibe a transcriptase reversa do VIH ao competir com o trifosfato de dideoxi-adenosina (dATP) na ligação ao local de ação da enzima, impedindo a síntese do ADN pró-viral.

A didanosina e nomes associados está indicada em associação com outros fármacos antirretrovirais para o tratamento de doentes infetados pelo VIH-1.

O medicamento de referência na UE é o Videx EC (200, 250 e 400 mg) cápsulas, autorizado pela primeira vez no Reino Unido (RU) em 19 de setembro de 2000.

O pedido relativo à didanosina e nomes associados foi considerado nos termos do n.º 3 do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE em todos os Estados-Membros Envolvidos (EME).

Durante o procedimento descentralizado, a França e os Países Baixos afirmaram que a bioequivalência não tinha sido demonstrada no estado alimentado, dado que a C_{max} se situava fora dos limites de aceitabilidade de 80-125%¹. Adicionalmente, os Estados-Membros discordantes consideraram que os argumentos fornecidos pelo requerente não abordaram de forma suficiente as consequências das diferenças observadas na farmacocinética da didanosina no estado alimentado entre o medicamento em teste e o medicamento de referência.

O procedimento descentralizado foi concluído no dia 210, tendo a maioria dos EME concordado com as conclusões do relatório de avaliação do Estado-Membro de Referência (EMR), exceto a França e os Países Baixos, que chamaram a atenção para um potencial risco grave para a saúde pública (PSRPH). Foi assim desencadeado um procedimento de consulta no Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMD(h)). Dado a principal preocupação avançada pela França e pelos Países Baixos não ter sido esclarecida durante o procedimento de consulta do CMD(h), a questão foi, por conseguinte, remetida para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

Avaliação

Para demonstrar a segurança e eficácia da didanosina e nomes associados em associação com outros fármacos antirretrovirais para o tratamento de doentes infetados pelo VIH-1, o dossiê do pedido baseou-se em dois estudos de bioequivalência de dose única, um em condições de jejum e outro no estado alimentado. Ambos os estudos foram realizados utilizando um desenho cruzado, sem ocultação, aleatorizado, dois tratamentos, duas sequências, dois períodos e dose única. A didanosina e nomes associados (Cápsulas gastrorresistentes 400 mg) foi comparada com o medicamento de referência Videx EC (Cápsulas gastrorresistentes 400 mg) em 60 adultos saudáveis em condições em jejum. O estudo no estado alimentado foi realizado durante uma paragem alargada.

Resultados dos estudos de bioequivalência

Os parâmetros farmacocinéticos primários ($C_{\max}$ e AUC) foram satisfatórios no estudo em jejum, com o intervalo de confiança (IC) de 90% dentro dos critérios padrão de 80,00 a 125,00%.

No estudo em estado alimentado, os resultados foram satisfatórios em termos de extensão da absorção (ou seja, AUC), com um IC de 90% dentro do intervalo padrão de 80,00 a 125,00%. Contudo, o IC de 90% relativo à $C_{\max}$ variou entre 100,36 e 132,76%. Reconhece-se que estes resultados se situaram fora do intervalo padrão de 80 a 125%; contudo, situaram-se dentro dos critérios de aceitação mais amplos de 70 a 143% que podem ser utilizados para fármacos altamente variáveis. É necessário ter em conta que a bioequivalência no estado em jejum é considerada a mais importante, na medida em que este medicamento se destina a ser tomado de estômago vazio.

- Recomendações de dosagem para a didanosina

A didanosina destina-se a ser tomada de estômago vazio, conforme indicado no Resumo das Características do Medicamento (RCM) proposto: «*A absorção da didanosina é reduzida na presença de alimentos e, como tal, didanosina cápsulas gastrorresistentes deve ser administrada num estômago vazio (pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois de uma refeição)*». Os estudos farmacocinéticos realizados em formulações da didanosina revelam que a administração do medicamento com alimentos ou imediatamente após a ingestão de alimentos resulta numa redução da disponibilidade *in vivo* do medicamento. Na medida em que o medicamento se destina a ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois da ingestão de alimentos, é improvável que o medicamento ingerido seja exposto a condições *in vivo*, prevalecendo no estado alimentado.

- Efeito alimentar observado para o medicamento experimental e o medicamento de referência

De acordo com as recomendações atuais para as formulações de libertação modificada^{1,2}, são necessários estudos de bioequivalência em condições de jejum e no estado alimentado. A principal finalidade da realização do estudo de bioequivalência no estado alimentado é a exclusão dos efeitos relacionados com os alimentos, como a libertação rápida e prematura da dose (em particular para as formulações gastrorresistentes) ou a falha de proteção contra a degradação mediada por ácido no estômago.

A administração do medicamento de referência com uma refeição com elevado teor lipídico diminuiu significativamente a AUC (19%) e a $C_{\max}$ (46%) da didanosina. Esta observação está em consonância com os resultados apresentados no pedido atual, de acordo com os quais a AUC e a $C_{\max}$ do medicamento de referência diminuíram significativamente no estado alimentado. Por conseguinte, no caso do medicamento experimental e do medicamento de referência no estado alimentado, a absorção da didanosina diminuiu, o que indica que ambos os medicamentos possuem um efeito alimentar semelhante em termos de redução da $C_{\max}$ e da AUC, sem evidências de libertação rápida e prematura da dose. A única diferença é a amplitude da diminuição, a qual é menor para o medicamento experimental do que para o medicamento de referência.

O Requerente afirmou que a diminuição significativa observada no estado alimentado para a $C_{\max}$ do medicamento experimental (IC de 90% fora do intervalo padrão) pode ser atribuída a uma elevada variabilidade interindividual relativamente à $C_{\max}$, correspondente a 36% no estudo

¹ Nota de orientação sobre a investigação da biodisponibilidade e bioequivalência (*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*) (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Diretriz relativa à avaliação farmacocinética e clínica das formas de dosagem de libertação modificada (*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*) (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

realizado no estado alimentado. Tendo este facto em conta, o tamanho da amostra que poderá ser necessário para cumprir os critérios padrão de bioequivalência terá de ser de 232 participantes, para se obter uma potência de pelo menos 80%.

Os dados apresentados não fornecem evidências da libertação rápida e prematura da dose *in vivo* a partir da formulação no estado alimentado. Assim, tanto o medicamento experimental como o medicamento de referência podem ser considerados como tendo um efeito alimentar semelhante em termos de redução da C_{max} e AUC.

- Significância clínica da C_{max} com a didanosina

A didanosina tem de começar por ser convertida intracelularmente no seu metabolito ativo ddATP (responsável pela atividade antivírica), o qual tem uma semivida intracelular significativamente mais longa (cerca de 43 horas), em comparação com a semivida plasmática da didanosina. O requerente afirmou que as diferenças nas concentrações plasmáticas da didanosina não têm relevância clínica como tal, dado que poderão não resultar em alterações nas concentrações intracelulares do trifosfato. Foram efetuados ensaios clínicos iniciais que demonstraram a eficácia da didanosina no tratamento do VIH infeccioso utilizando comprimidos tamponados^{3,4,5,6,7,8}. Os dados farmacocinéticos revelam que a concentração plasmática (C_{max}) obtida a partir da formulação da didanosina em cápsula entérica revestida é cerca de 40% mais baixa do que a formulação em comprimido tamponado. Isto é atribuído ao atraso na frequência de absorção da formulação entérica revestida, o qual se reflete no T_{max} , que é de cerca de 2 horas para a formulação entérica revestida, em comparação com 0,67 horas para o comprimido tamponado. Contudo, ambas as formulações são equivalentes em termos de extensão da absorção (ou seja, AUC). Por conseguinte, considerou-se que o facto de ambas as formulações terem sido utilizadas para as mesmas indicações e em doses semelhantes sugere que a AUC é mais relevante para garantir a eficácia da didanosina na terapêutica antivírica, sendo improvável que as alterações da C_{max} comprometam a eficácia antivírica.

O requerente forneceu referências da literatura, as quais demonstravam que, no caso da ação da didanosina, a AUC é o parâmetro mais importante^{9,10,11,12,13}. Independentemente de a didanosina ser tomada com ou sem alimentos, a resposta virológica baseia-se na exposição total ao medicamento. No pedido atual, a AUC em condições em jejum e no estado alimentado situou-se dentro dos critérios de aceitação de 80 a 125%.

³ Damle BD et al. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2002a; 54: 255-61

⁴ Damle BD et al. Bioequivalence of two formulations of didanosine, encapsulated enteric-coated beads and buffered tablet, in healthy volunteers and HIV-infected subjects. J Clin Pharmacol. 2002b; 42:791-797

⁵ Beltangady M et al. Relation between plasma concentrations of didanosine and markers of antiviral efficacy in adults with AIDS and AIDS related complex. Clinical Infectious Diseases 1993; 16: S26-S31

⁶ Drusano GL et al. Relationship between dideoxyinosine exposure, CD4 counts and p24 antigen levels in HIV infection. Ann Intern Med 1992; 116:562-566

⁷ Perry CM, Balfour JA. Didanosine: An Update on its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of HIV Disease. Drugs. 1996; 52: 929-962

⁸ Schrader S et al. Comparison of HIV RNA suppression produced by triple regimens containing either didanosine enteric-coated or didanosine tablet formulations each administered once daily. Abstract 318. Paper presented at 8th conference on Retrovirus and opportunistic infections. Chicago 2001

⁹ La Porte C et al. Pharmacokinetic interaction study of indinavir/ritonavir and the enteric-coated capsule formulation of didanosine in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2005; 45: 211-218

¹⁰ Lopez JC et al. A Cohort Study of the Food Effect on Virological Failure and Treatment Discontinuation in Patients on HAART Containing Didanosine Enteric-Coated Capsules (FOODIE Study). HIV Clin trials. 2006; 7: 155-162

¹¹ Hernandez-nova B et al. Effect of food on the antiviral activity of didanosine enteric-coated capsules: A pilot comparative study. HIV Medicine. 2008; 9: 187-191.

¹² Berenguer J et al. Didanosine, Lamivudine, and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for the Initial Treatment of HIV Type 1 Infection: Final Analysis (48 Weeks) of a Prospective, Randomized, Noninferiority Clinical Trial, GESIDA 3903 HIV/AIDS. CID 2008; 47: 1083-1092.

¹³ Stevens RC et al. Effect of food and pharmacokinetic variability on didanosine systemic exposure in HIV-infected children. AIDS Res Hum Retroviruses. 2000; 16: 415-421

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que:

- o Comité teve em linha de conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pelo Reino Unido nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE. Os Países Baixos e a França consideraram que a concessão da Autorização de Introdução no Mercado constitui um potencial risco grave para a saúde pública;
- o Comité analisou todos os dados fornecidos pelo requerente em apoio da bioequivalência entre a didanosina e nomes associados e o medicamento de referência;
- o Comité considera que a bioequivalência foi demonstrada em condições de jejum, o estado recomendado para a administração da didanosina;
- o Comité teve em conta que, no estudo em estado alimentado, ambas as formulações foram sujeitas a um efeito alimentar que reduz as concentrações plasmáticas. Os estudos de bioequivalência confirmaram que a libertação rápida e prematura da dose não ocorreu com a didanosina e nomes associados. Os resultados foram satisfatórios em termos de extensão da absorção (ou seja, AUC). O Comité reconheceu que o critério convencional em termos de bioequivalência da concentração plasmática máxima (C_{max}) se situou fora dos limites de aceitabilidade de 80 a 125%. Contudo, o efeito observado dos alimentos é menor, e o Comité considera que isto não é clinicamente relevante com base em considerações relativas ao mecanismo de ação e, em particular, que a didanosina e nomes associados se destina a ser administrada de estômago vazio;

o CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente à didanosina e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo

Nota: Esta versão do RCM, Rotulagem e Folheto Informativo é a versão válida na altura da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes de cada Estado Membro em ligação com o Estado Membro de Referência actualizarão conforme necessário a informação do produto. Como tal, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não necessariamente representar o texto actual.

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidas, são as versões finais obtidas durante o Grupo de Coordenação do procedimento.