

Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana – 20 mg comprimido revestido – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários saudáveis

Evaluation of bioequivalence between two rivaroxaban formulations – coated tablet 20 mg – administered under fasting and fed conditions in healthy volunteers

Isabela da Costa César¹, Leonardo de Souza Teixeira², Florência Goltara Duarte³, Flávia Tinti Bonetti³, Michel Carvalho³, Daniel Rossi de Campos³

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p63-71

Palavras-chave:

rivaroxabana, bioequivalência, doenças tromboembólicas, farmacocinética

Keywords:

rivaroxaban, bioequivalence, thromboembolic diseases, pharmacokinetics

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana 20 mg comprimido revestido, sendo a formulação teste produzida por Sanofi Medley, Brasil e a formulação referência (Xarelto[®]) comercializada por Bayer S/A. **Métodos:** Os estudos foram conduzidos em voluntários saudáveis de ambos os sexos e as formulações foram administradas em dose única, sob o estado de jejum e pós-prandial. Cada estudo foi conduzido de maneira independente, sendo ambos do tipo aberto, randomizado e com intervalo (*washout*) de sete dias entre os períodos. O estudo em jejum foi realizado em quatro períodos, com 48 voluntários, enquanto o pós-prandial foi realizado em dois períodos, com 36 voluntários. **Resultados:** Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de C_{\max} foi de 100,77%, com intervalo de confiança de 90% (IC 90%) de 94,24% a 107,76%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 100,65%, com IC 90% de 96,13% a 105,39%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de C_{\max} foi de 110,63%, com IC 90% de 102,39% a 119,54%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 104,65%, com IC 90% de 98,44% a 109,12%. **Conclusões:** As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, de acordo com os critérios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A formulação teste foi registrada na Anvisa e disponibilizada para comercialização, contribuindo, assim, para a ampliação da disponibilidade do tratamento para doenças tromboembólicas e para a redução de custos ao paciente e ao Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Objective: The objective of the present study was to evaluate the bioequivalence between two formulations of rivaroxaban 20 mg coated tablet, the test formulation being manufactured by Sanofi Medley, Brazil and the reference formulation (Xarelto[®]) commercialized by Bayer S/A. **Methods:** The studies were conducted in healthy volunteers of both sexes and the formulations were administered in a single dose, under fasting and fed conditions. Each study was conducted independently, both being open-label, randomized and with a seven-day interval (*washout*) between periods. The fasting study was carried out in four periods, with 48 volunteers, while the fed study was carried out in two periods, with 36 volunteers. **Results:** In the fasting administration, the ratio between

Recebido em: 25/02/2022. Aprovado para publicação em: 25/03/2022.

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Instituto de Ciências Farmacêuticas, Goiânia, GO, Brasil.

3. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., Brasil.

Código do estudo: RIVARL09110 (jejum) e RIVARL08925 (pós-prandial).

Instituição onde o trabalho foi executado: Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG), Universidade São Francisco, Campus Bragança Paulista, SP, Brasil.

Financiamento: Os estudos foram financiados pela Sanofi, Brasil.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não possuem interesses pessoais, financeiros, comerciais ou acadêmicos que poderiam ter influenciado no estudo relatado neste artigo.

Autor correspondente: Isabela da Costa César. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Presidente Antônio Carlos, 6.627, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 31270-901. Telefone (31) 3409-6958. E-mail: isabelacesar@ufmg.br

the geometric mean of the test and reference formulation (T/R) of C_{max} was 100.77%, with a 90% confidence interval (CI 90%) from 94.24% to 107.76%. For ASC₀₋₁₇, the T/R ratio was 100.65%, with CI 90% from 96.13% to 105.39%. In the fed administration, T/R ratio of C_{max} was 110.63%, with CI 90% from 102.39% to 119.54%. For ASC₀₋₁₇, T/R ratio was 104.65%, with CI 90% from 98.44% to 109.12%.

Conclusions: The test and reference formulations were considered statistically bioequivalent in both administration conditions, according to the criteria required by Brazilian National Health Surveillance Agency (Anvisa). The test formulation was registered in Anvisa and made available for commercialization, thus contributing to expanding the availability of treatment for thromboembolic diseases and reducing costs to the patients and to the Unified Health System.

Introdução

As doenças tromboembólicas, como o tromboembolismo pulmonar, o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a trombose venosa, apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade, acometendo pacientes em todo o mundo (Abrams & Emerson, 2009). A prevenção primária dessas doenças, por meio de adequações no estilo de vida dos indivíduos, é uma medida importante para o controle da magnitude dos eventos tromboembólicos. Entretanto, na maioria dos casos, a intervenção farmacológica ainda se faz necessária para a prevenção e o tratamento das doenças tromboembólicas (Mannucci & Franchini, 2011). Durante muitos anos, os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, permaneceram como a principal classe de anticoagulantes empregada na clínica para o manejo dessas doenças. Porém, as limitações terapêuticas dessa classe de medicamentos são amplas, como baixo índice terapêutico, possibilidade de interações medicamentosas e alimentares, necessidade de monitorização terapêutica para ajuste da dose e alta variabilidade intra e interindividual (Ahrens *et al.*, 2010). Tais desvantagens impulsionaram a busca e o desenvolvimento por novos anticoagulantes orais com melhor perfil de eficácia e segurança para a profilaxia e o tratamento de doenças tromboembólicas (Baglin, 2013).

Em 2008, o primeiro anticoagulante oral inovador, a rivaroxabana, foi aprovado pela *European Medicine Agency*, seguido da apixabana em 2011 e da edoxabana em 2015 (Ingrasciotta *et al.*, 2018). Esses fármacos apresentam inúmeras vantagens em relação aos anticoagulantes convencionais, como rápido início de ação, administração oral de dose fixa sem necessidade de monitorização terapêutica, menor índice de reações adversas e interações, e efeito de curta duração, desejável caso ocorra um evento hemorrágico (Mannucci & Franchini, 2011).

A rivaroxabana é um inibidor direto e seletivo do fator Xa da cascata de coagulação, impedindo a conversão de protombina em trombina e a geração de fibrina. Assim, ao reduzir a formação de trombina, o fármaco reduz a ativação plaquetária, levando a um efeito antitrombótico, associado ao efeito anticoagulante (Kreutz, 2014; Antoniou, 2015). A rivaroxabana, nas doses de 10, 15 e 20 mg, é indicada para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e a prevenção

de TVP e embolia pulmonar. A dose de 10 mg é indicada, exclusivamente, para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. A dose de 20 mg é indicada, exclusivamente, para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvular que apresente um ou mais fatores de risco (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, *diabetes mellitus*, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores) (Mueck *et al.*, 2014; Bayer, 2021).

A farmacodinâmica e a farmacocinética da rivaroxabana são previsíveis em uma ampla faixa de dose (5 a 80 mg) em indivíduos sadios e seu efeito farmacológico é diretamente relacionado às concentrações plasmáticas alcançadas (Mueck *et al.*, 2008). O fármaco é rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre duas e quatro horas após a administração de uma dose única. A biodisponibilidade oral é alta (80% a 100%), assim como a taxa de ligação a proteínas plasmáticas (92% a 95%), sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. A meia-vida de eliminação da rivaroxabana varia entre cinco e nove horas em indivíduos jovens e entre 11 e 13 horas em idosos. Aproximadamente 2/3 da dose administrada são metabolizados em compostos inativos, sendo metade desses metabólitos eliminada pela via renal e a outra metade, por via fecal. A quantidade remanescente, cerca de 1/3 da dose, sofre excreção renal na forma inalterada do fármaco, pela urina. A rivaroxabana é metabolizada por várias vias metabólicas independentes, envolvendo diferentes classes de enzimas, de forma que o fármaco é pouco suscetível a interações medicamentosas (Perzborn *et al.*, 2010; Bayer, 2021). A administração do medicamento concomitantemente com alimentos não altera os parâmetros farmacocinéticos na dose de 10 mg. Por outro lado, a biodisponibilidade do fármaco aumenta na presença de alimentos, para as doses de 15 e 20 mg (Stampfuss *et al.*, 2013).

Atualmente, o mercado mundial de medicamentos anticoagulantes gira em torno de 33,8 bilhões de dólares americanos, e os novos anticoagulantes orais são responsáveis por 51% desse valor (US\$ 17,2 bilhões). Nessa classe de fármacos, a rivaroxabana lidera o mercado mundial, com valor estimado

em US\$ 7,6 bilhões em vendas e crescimento significativo em relação aos anos anteriores. O aumento da utilização de novos anticoagulantes orais depende do equilíbrio entre o custo da terapia individual e os benefícios oferecidos aos pacientes (Bielecki *et al.*, 2018; Melnikova, 2009). Assim, a disponibilização de medicamentos contendo esses fármacos a preços mais acessíveis contribui diretamente para o acesso ao tratamento do evento agudo e profilaxia de doenças tromboembólicas. No Brasil, a Política de Medicamentos Genéricos foi estabelecida em 1999, com o objetivo de garantir o acesso da população a medicamentos com qualidade comprovada e preços reduzidos (Brasil, 1999). Atualmente, entre os critérios exigidos para o registro de medicamentos genéricos e similares no país, constam os estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010).

Dessa forma, para fins de registro na agência regulatória, o objetivo do presente estudo foi avaliar a bioequivalência entre as formulações teste (produzidas por Sanofi Medley) e referência (Xarelto® – Bayer S/A) de rivaroxabana, em voluntários saudáveis de ambos os sexos, em jejum e pós-prandial. O registro do novo produto no país possibilitará maior disponibilidade de tratamento com o fármaco rivaroxabana em doenças tromboembólicas, além de redução dos custos ao paciente.

Métodos

Estudos de bioequivalência

Aprovação ética e responsabilidade na condução dos estudos

Os protocolos dos estudos em jejum e pós-prandial e os respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram previamente submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) da Universidade São Francisco (Bragança Paulista, São Paulo, Brasil), sob pareceres nº 2.351.615 (jejum) e nº 2.351.613 (pós-prandial).

Anteriormente à assinatura do TCLE, todos os voluntários dos estudos foram esclarecidos detalhadamente sobre o tipo de medicamento a ser utilizado, a dose administrada, as possíveis reações adversas do medicamento, o volume sanguíneo a ser coletado em cada fase dos estudos, o material a ser utilizado na coleta das amostras biológicas, a equipe encarregada das coletas, as restrições de dieta a cumprir, os benefícios esperados para a comunidade com os resultados gerados nos estudos e de que eles poderiam se retirar do estudo a qualquer momento.

Os estudos foram conduzidos em conformidade com o estipulado pelo protocolo aprovado no CEP, pelas Resoluções nºs 251/97 e 466/12 (Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde) (Conselho Nacional de Saúde, 1997; Conselho Nacional de Saúde, 2012), de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas respectivas revisões

(Tóquio, 1975; Veneza, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset Oeste, 1996; Edimburgo, 2000; Seul, 2008; e Fortaleza, 2013) (World Medical Association, 2013) e com a Resolução RDC nº 16/2007 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007).

Desenho experimental

Ambos os estudos (jejum e pós-prandial) foram do tipo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos (teste e referência), duas sequências e com intervalo (*washout*) de sete dias entre os períodos de confinamento. O estudo em jejum foi realizado em quatro períodos, envolvendo 48 voluntários de ambos os sexos. O estudo pós-prandial foi realizado em dois períodos, com 36 voluntários de ambos os sexos.

A definição do tamanho amostral (*n*) se deu de acordo com a Resolução RE nº 898/2003 (Guia para Planejamento e Realização da Etapa Estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência), baseando-se no coeficiente de variação (CV) intraindividual da concentração plasmática máxima (C_{máx}) e área sob a curva (ASC) do fármaco (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

Voluntários

No estudo em jejum, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite da internação. Em seguida, os voluntários permaneceram em jejum por, no mínimo, nove horas anteriores à administração. Após duas horas da administração, foram servidos 200 mL de água e, a partir desse horário, a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) foi *ad libitum*. O almoço, o lanche da tarde e o jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

No estudo pós-prandial, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite da internação. Em seguida, os voluntários permaneceram em jejum (no mínimo nove horas) até 30 minutos antes da administração. Nesse momento, os voluntários receberam uma dieta específica hipercalórica. Após duas horas da administração do medicamento, foi permitida a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) *ad libitum*. O almoço, o lanche da tarde e o jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

Critérios de inclusão e exclusão

Para a participação dos voluntários nos estudos, foram admitidas as seguintes características e condições (critérios de inclusão): idade entre 18 e 50 anos, homem ou mulher (não grávida e/ou em regime de amamentação), índice de massa corpórea entre 18,5 e 29,9 kg/m², boas condições de saúde a juízo médico (medidas de pressão arterial, pulso, temperatura, exame físico, eletrocardiograma e exames laboratoriais complementares) e assinatura do TCLE. Os exames laboratoriais complementares contemplaram a avaliação do hemograma completo, dosagem de ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, transaminase glutâmico-pirúvica, transaminase

glutâmico-oxalacética, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas totais, creatinina, glicemia em jejum e sorologia para HIV e hepatite B e C. As voluntárias do sexo feminino foram submetidas ao exame betagonadotrofina coriônica humana (HCG) plasmático, antes e após o estudo, e ao exame beta-HCG urinário antes de cada período de internação para descartar a possibilidade de gravidez.

Foram admitidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos voluntários: hipersensibilidade ao fármaco administrado, tabagismo, ingestão diária de mais de cinco xícaras de café ou chá, presença ou histórico de doenças hepáticas, gastrointestinais ou outras que poderiam influenciar na farmacocinética, resultados dos exames clínicos complementares anormais, histórico de abuso de álcool e/ou drogas, uso de medicação regular duas semanas antes do início do estudo (exceto anticoncepcionais), internação hospitalar por qualquer motivo oito semanas antes do início do primeiro período do estudo, participação em qualquer estudo farmacocinético dentro dos seis meses que antecedem o estudo, doação ou perda de 450 mL ou mais de sangue nos três meses que antecedem o estudo, resultado reagente para exame beta-HCG para voluntárias do sexo feminino, resultado positivo no teste urinário para detecção de drogas e qualquer outra condição que impediria a participação do voluntário, segundo critério do investigador do estudo.

Administração dos medicamentos e coletas das amostras biológicas

Nos estudos em jejum e pós-prandial, os medicamentos teste (rivaroxabana 20 mg – comprimido revestido; Sanofi Medley; lote: P17100214, validade: 09/2019) e referência (Xarelto® 20 mg – comprimido revestido; Bayer S/A; lote: BXHL9A3; validade: 02/2020) foram administrados com 200 mL de água.

No estudo com administração em jejum, em cada período, foram coletadas 21 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante EDTA, nos seguintes tempos: 0:00 (pré-administração), 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 5:30, 6:00, 7:00, 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00, 36:00 e 48:00 horas após a administração do medicamento.

No estudo com administração pós-prandial, em cada período, foram coletadas 22 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante EDTA, nos seguintes tempos: 0,00 (pré-administração), 0:20, 0:40, 1:00, 1:20, 1:40, 2:00, 2:20, 2:40, 3:00, 3:20, 3:40, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00, 36:00 e 48:00 horas após a administração do medicamento. Em ambos os estudos, o período de coleta das amostras biológicas contemplou, aproximadamente, quatro vezes a meia-vida de eliminação da rivaroxabana ($t_{1/2} = 12$ horas).

Após a coleta, os tubos foram centrifugados a 3.000 rpm durante 10 minutos para separação do plasma. Aliquotas de plasma foram transferidas para tubos criogênicos e armazenadas a -70 °C até a análise.

Avaliação de segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados durante os estudos, visando à detecção de eventos adversos. Além da comunicação de eventos adversos pelo voluntário ou da simples observação, foram registradas e avaliadas as seguintes variáveis para detecção de eventos adversos: sinais vitais (pulso, pressão arterial e temperatura) obtidos durante a internação, resultados dos exames laboratoriais (hematologia, bioquímica e análise de urina), eletrocardiograma e achados de exame físico ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos voluntários.

Os eventos adversos foram registrados nas folhas apropriadas do Formulário de Relato de Caso, descrevendo detalhadamente o evento, informações sobre o momento de ocorrência, duração, as ações médicas tomadas e o desfecho.

Método bioanalítico

Preparo das amostras biológicas

Para extração da rivaroxabana das amostras de plasma, foi empregada a técnica de extração líquido-líquido e o isótopo deuterado do fármaco (rivaroxabana-d4) como padrão interno (PI), de acordo com o método desenvolvido por Oliveira e colaboradores (2021). Uma alíquota de diclorometano foi adicionada às amostras de plasma, seguida de extração em mesa agitadora. Em seguida, as amostras foram centrifugadas e a fase orgânica foi separada e evaporada sob fluxo de nitrogênio. O resíduo obtido foi reconstituído na fase móvel (acetonitrila:água:ácido fórmico concentrado, 600:400:1 v/v/v) e a solução obtida foi transferida para *inserts* descartáveis. Aliquotas de 10 µL foram injetadas no sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas sequencial (CLAE-EM/EM).

Condições cromatográficas e espectrométricas

As análises cromatográficas foram realizadas utilizando uma coluna Phenomenex Luna C18 (100 x 4,6 mm; 5 µm) acondicionada sob temperatura de 22 °C. Utilizou-se um cromatógrafo a líquido de alta eficiência (Shimadzu LC 20AD) acoplado a um espectrômetro de massas sequencial (Waters – Quattro Premier XE) programado com fluxo de 0,5 mL/min, volume de injeção de 10 µL e tempo de corrida de 4,0 minutos. A fase móvel foi constituída de acetonitrila, água e ácido fórmico concentrado (600:400:1 v/v/v), pH 3,0. Para a detecção do analito (rivaroxabana) e PI (rivaroxabana-d4) por espectrometria de massas sequencial (*tandem* ou MS/MS), foi utilizada uma fonte de ionização *electrospray* operando no modo positivo (ES+), monitorando as transições (m/z) 436,24 > 144,85 e 440,38 > 144,98 para rivaroxabana e rivaroxabana-d4, respectivamente (Oliveira *et al.*, 2021). A aquisição dos dados no sistema de CLAE-EM/EM foi realizada por meio do programa Micromass MassLynx™ 4.1 (Waters Corporation).

Validação do método bioanalítico

O método bioanalítico foi desenvolvido e validado conforme a legislação vigente da Anvisa, RDC nº 27/12 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012), utilizando a técnica de CLAE-EM/EM. Foram avaliados os parâmetros seletividade, efeito residual, efeito matriz, linearidade, precisão, exatidão, estabilidade em matriz biológica (curta duração, ciclos congelamento/descongelamento, longa duração e pós-processamento) e estabilidade das soluções do analito e PI (Oliveira *et al.*, 2021).

A curva de calibração (linearidade) contemplou os padrões em matriz biológica (plasma humano) nas concentrações 1,00, 5,00, 10,0, 50,0, 100, 200, 400 e 600 ng/mL. Os controles de qualidade (CQ) utilizados para avaliação da precisão e exatidão foram: CQ baixo (CQB = 3 ng/mL), CQ médio (CQM = 300 ng/mL), CQ alto (CQA = 480 ng/mL) e CQ diluição (CQD = 1.020 ng/mL). Os ensaios de precisão e exatidão intra- e interensaios atenderam aos critérios estabelecidos na legislação vigente ($CV\% \leq 15\%$ e erro-padrão relativo [EPR] $\pm 15\%$ para CQs; e $CV\% \leq 20\%$ e EPR $\pm 20\%$ para o limite inferior de quantificação).

Os ensaios de estabilidade em plasma foram realizados utilizando os controles de qualidade CQB (3 ng/mL) e CQA (480 ng/mL). A estabilidade em plasma foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 15% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal. A estabilidade do analito e PI em soluções foi avaliada com soluções primárias e de trabalho. A estabilidade em solução foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 10% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal.

A faixa de concentração validada em plasma e os controles de qualidade interpolados nas corridas analíticas foram determinados considerando os níveis de concentração plasmática dos estudos publicados na literatura científica e o desenho experimental proposto, de modo que fosse possível obter adequadamente os parâmetros farmacocinéticos para comparação estatística entre a formulação teste e referência.

Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados utilizando o programa Phoenix Winnonlin™ (Pharsigh Corp., version 6.3 for Windows) utilizando o modo "Bioequivalence". A $C_{m\acute{a}x}$ e o tempo máximo ($T_{m\acute{a}x}$) foram obtidos diretamente dos dados experimentais do perfil farmacocinético de concentração plasmática *versus* tempo. A ASC de zero ao último tempo de coleta (ASC_{0-t}) foi calculada pelo método dos trapezoides, e a ASC de zero extrapolada ao infinito (ASC_{0-inf}) foi calculada pela equação: $ASC_{0-t} + C_n/kel$, sendo C_n a última concentração quantificável do fármaco e kel a constante de eliminação obtida na fase de decaimento.

Análise estatística

O tratamento estatístico dos resultados foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelas Resoluções RE nº 1.170/06 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006) e RE nº 898/03 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003). Primeiramente, foi realizada análise multivariada para avaliação dos efeitos de produto, sequência e período, utilizando análise de variância (ANOVA) para os parâmetros $C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} na escala logarítmica. Posteriormente, foram determinados os intervalos de confiança de 90% (IC 90%) para a diferença das médias dos dados na escala logarítmica dos produtos teste e referência, para os parâmetros $C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} . O critério para determinação da bioequivalência entre as formulações foi que os intervalos de confiança de 90% (IC 90%) dos parâmetros $C_{m\acute{a}x}$ e ASC_{0-t} estivessem entre os limites de 80% e 125%, conforme preconizado na legislação vigente (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

Resultados

Disposição dos voluntários

O estudo em jejum foi iniciado com 48 voluntários (24 de cada sexo), e todos os voluntários finalizaram os períodos completos do estudo. O estudo pós-prandial foi iniciado com 36 voluntários, mas dois voluntários desistiram de prosseguir no estudo por motivos pessoais, tendo participado apenas do primeiro período. Assim, o estudo pós-prandial foi concluído com 34 voluntários (18 do sexo feminino e 16 do sexo masculino).

Farmacocinética

Na Tabela 1, foram apresentados os parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial.

Bioequivalência

As avaliações da bioequivalência entre as formulações teste e referência nas condições de administração em jejum e pós-prandial foram apresentadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de $C_{m\acute{a}x}$ foi de 100,77%, com intervalo de confiança de 90% (IC 90%) de 94,24% a 107,76%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 100,65%, com IC 90% de 96,13% a 105,39%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de $C_{m\acute{a}x}$ foi de 110,63%, com IC 90% de 102,39% a 119,54%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 104,65%, com IC 90% de 98,44% a 109,12%.

Os perfis farmacocinéticos de concentração plasmática *versus* tempo da rivaroxabana na administração das formulações teste e referência sob as condições de jejum e pós-prandial foram apresentados nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos de rivaroxabana (média ± erro-padrão) dos estudos com administração em dose única das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial

	Jejum (n = 48)		Pós-prandial (n = 34)	
	Referência	Teste	Referência	Teste
Kel (h ⁻¹)	0,056 (±0,003)	0,060 (±0,003)	0,077 (±0,009)	0,088 (±0,010)
t _{1/2} (h)	17,178 (±1,854)	15,573 (±1,017)	12,179 (±1,013)	11,207 (±1,142)
T _{máx} (h)	2,160 (±0,127)	2,059 (±0,108)	3,221 (±0,229)	3,603 (±0,247)
C _{máx} (ng/mL)	146,662 (±6,110)	148,547 (±6,115)	207,169 (±9,711)	226,815 (±9,468)
ASC _{0-t} (h*ng/mL)	1173,349 (±42,805)	1175,220 (±39,665)	1227,352 (±70,928)	1274,037 (±70,922)
ASC _{0-inf} (h*ng/mL)	1412,516 (±87,475)	1345,198 (±49,027)	1268,354 (±70,887)	1311,678 (±71,446)

n: número de voluntários; Kel: constante de eliminação; t_{1/2}: meia-vida de eliminação; T_{máx}: tempo para atingir a concentração plasmática máxima; C_{máx}: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 2. Avaliação estatística da bioequivalência entre as formulações teste e referência de rivaroxabana na administração em jejum (n = 48)

Parâmetro	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
C _{máx}	100,77	94,24	107,76	99,99	32,64
ASC _{0-t}	100,65	96,13	105,39	100,00	19,30
ASC _{0-inf}	98,92	93,77	104,35	100,00	21,22

n: número de voluntários; C_{máx}: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 3. Avaliação estatística da bioequivalência entre as formulações teste e referência de rivaroxabana na administração pós-prandial (n = 34)

Parâmetro	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
C _{máx}	110,63	102,39	119,54	99,84	18,99
ASC _{0-t}	104,18	98,70	109,97	100,00	13,19
ASC _{0-inf}	103,65	98,44	109,12	100,00	12,57

n: número de voluntários; C_{máx}: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Discussão

As doenças tromboembólicas constituem a segunda complicação médica mais frequente e levam a um aumento do período de internação dos pacientes. Nos Estados Unidos, o sistema de saúde recebe de 375.000 a 425.000 casos de eventos tromboembólicos por ano, que representam um gasto de 7 a 10 bilhões/ano (Grosse *et al.*, 2016). Estudo de Fernandez e colaboradores (2015) estimou que o custo hospitalar por internação de paciente com doença tromboembólica gira em torno de US\$ 8.764, e em caso de eventos recorrentes esse custo aumenta para US\$ 11.014 a US\$ 14.722. Com o envelhecimento da população, é esperado aumento da incidência dessas doenças, assim como do ônus econômico para o sistema de saúde (Fernandez *et al.*, 2015).

Considerando a elevada incidência e custo das doenças tromboembólicas e o impacto desses distúrbios nos índices da saúde pública, torna-se imprescindível disponibilizar medicamentos de qualidade e de custo acessível para a população e para o Sistema Único de Saúde (SUS). Estudo realizado por Marcolino e colaboradores (2016) com 633 pacientes no Brasil demonstrou que os custos cumulativos por paciente em uso de varfarina são superiores aos da estratégia de utilização de novos anticoagulantes orais, assim medicamentos como a rivaroxabana representam um benefício direto ao sistema de saúde pública e à sociedade. Nishimura e colaboradores (2013) avaliaram o custo do tratamento com diferentes medicamentos para a profilaxia de TEV após cirurgias e evidenciaram que os novos anticoagulantes orais rivaroxabana

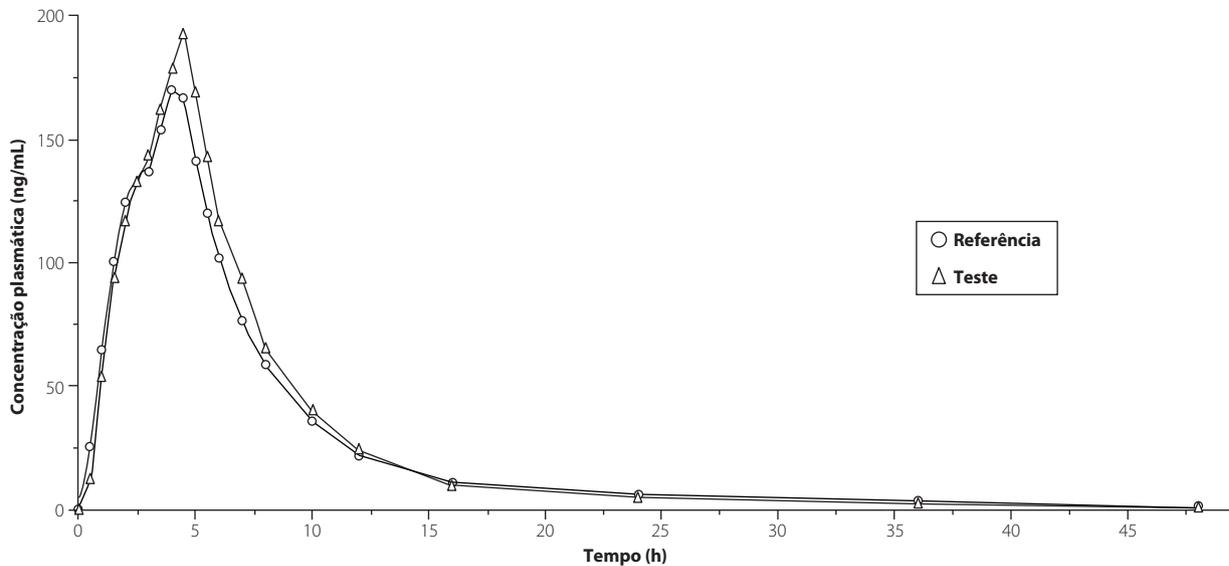


Figura 1. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de rivaroxabana na administração em jejum das formulações teste e referência (média, n = 48).

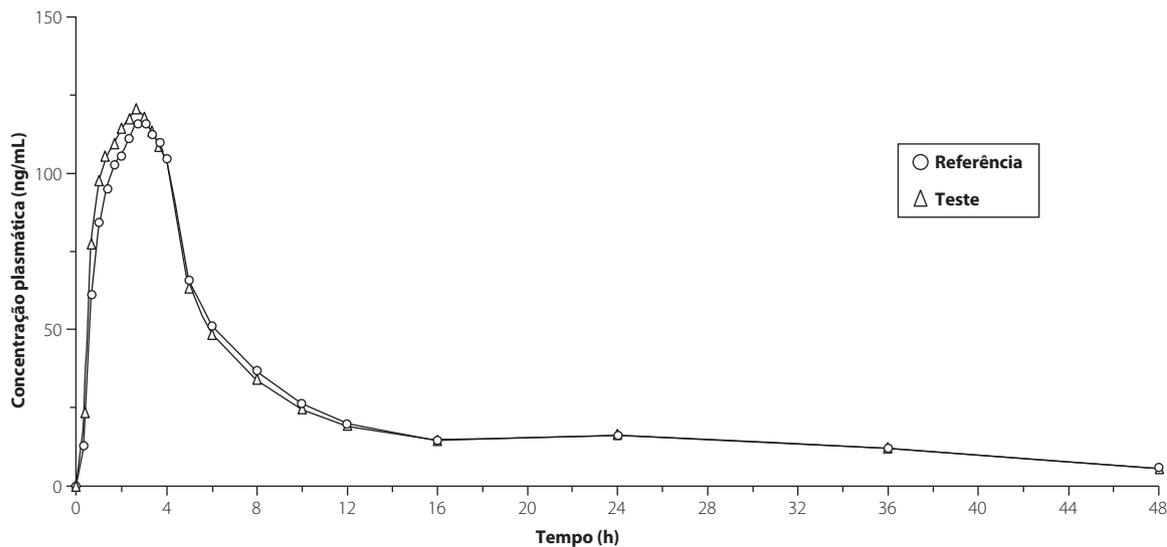


Figura 2. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de rivaroxabana na administração pós-prandial das formulações teste e referência (média, n = 34).

e dabigatrana apresentaram menor custo para o paciente, em comparação à heparina de baixo peso molecular.

Além disso, estudo de van Bellen e colaboradores (2014) demonstrou que o tempo de internação de pacientes tratados com rivaroxabana foi significativamente menor comparando-se com pacientes tratados com enoxaparina ou antagonistas da vitamina K, para tratamento de TVP e embolia pulmonar. Dessa forma, fármacos que permitam menor tempo de internação se apresentam como alternativas terapêuticas de suma importância, como é o caso da rivaroxabana.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana 20 mg comprimido

revestido. O método bioanalítico desenvolvido e validado demonstrou-se adequado para a quantificação do fármaco em plasma humano. A validação do método atendeu aos requisitos técnicos da legislação vigente da Anvisa, proporcionando confiabilidade em relação aos resultados obtidos.

No que diz respeito à farmacocinética da rivaroxabana, o $T_{m\acute{a}x}$ foi de aproximadamente duas horas após a administração em jejum (Tabela 1). No estudo pós-prandial, o $T_{m\acute{a}x}$ foi ligeiramente maior (3,2-3,6 horas), devido à influência da alimentação no tempo de absorção do fármaco. Em ambos os estudos, os resultados obtidos estão de acordo com dados da literatura, que indicam um $T_{m\acute{a}x}$ entre duas e quatro horas após a administração de uma dose única (Perzborn et

al., 2010). As concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) atingidas também foram ligeiramente superiores no estudo pós-prandial, corroborando as informações da literatura científica que indicam aumento na absorção da rivaroxabana na presença de alimentos, na dose de 20 mg (Stampfuss *et al.*, 2013).

Os resultados de ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} (Tabela 1) evidenciaram que o desenho experimental foi adequado para os estudos, visto que a relação entre as ASCs (ASC_{0-t}/ASC_{0-inf}) foi superior a 0,8 em ambas as condições de administração.

Com relação à avaliação da bioequivalência, os limites inferior e superior dos IC 90% dos parâmetros $C_{máx}$ e ASC_{0-t} estiveram compreendidos no intervalo entre 80% e 125%, caracterizando a bioequivalência entre as formulações teste e referência. Além disso, o poder do teste obtido (aproximadamente 99%), em ambas as avaliações (jejum e pós-prandial), indica que a amostragem e o tratamento estatístico adotados foram adequados para garantir a confiabilidade dos resultados de bioequivalência entre as formulações. Ainda, os CVs intrassujeito obtidos para os parâmetros envolvidos na avaliação de bioequivalência caracterizaram que o fármaco não possui alta variabilidade.

Conforme representado pelas Figuras 1 e 2, foi possível ilustrar o perfil farmacocinético (concentração plasmática *versus* tempo) da rivaroxabana até 48 horas após a administração em ambas as condições (jejum e pós-prandial). Na sobreposição dos perfis farmacocinéticos das formulações, é possível verificar a semelhança entre elas, corroborando os resultados estatísticos que comprovaram a bioequivalência.

Conclusões

As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração – jejum e pós-prandial –, de acordo com os critérios exigidos pela Anvisa. Diante disso, a formulação teste foi aprovada, registrada e incluída pela Anvisa na lista de medicamentos genéricos de rivaroxabana (10, 15 e 20 mg, Sanofi Medley) disponíveis no Brasil. A disponibilidade de medicamentos genéricos seguros, eficazes e de qualidade para o fármaco rivaroxabana permitirá aos pacientes maior acesso ao tratamento agudo e preventivo de doenças tromboembólicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos demais membros do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento e da Área Médica da Sanofi Medley pelas informações técnicas fornecidas.

Referências bibliográficas

- Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2009;29:167-81.
- Ahrens I, Lip GH, Peters K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010;104:49-60.
- Antoniou S. Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic disease. *J Pharm Pharmacol*. 2015;67:1119-32.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 1.170, de 19 de abril de 2006. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RE nº 898, de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol*. 2013;163:160-7.
- Bayer Pharma AG. Bula de Xarelto® (rivaroxabana). 2021. Available from: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/2021-03/Xarelto%2015%20mg%2020%20mg_Bula%20Paciente.pdf. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Bielecki S, Lee D, Hamad B. The market for oral anticoagulants. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:617-8.
- Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Fernandez MM, Hogue S, Preblich R, Kwong WJ. Review of the cost of venous thromboembolism. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:451-62.
- Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*. 2016;137:3-10.
- Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marcianò I, Mancuso A, Andò G, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:1057-69.
- Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9:75-83.
- Mannucci PM, Franchini M. Old and new anticoagulant drugs: A minireview. *Ann Med*. 2011;43:116-23.
- Marcolino MS, Polanczyk CA, Bovendorp AC, Marques NS, Silva LA, Turquia CP, et al. Economic evaluation of the new oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: a cost-minimization analysis. *Sao Paulo Med J*. 2016;134:322-9.
- Melnikova I. The anticoagulants market. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:353-4.
- Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*. 2008;100:453-61.
- Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:1-16.
- Nishimura ATT, Pereira AD, Rinaldi AE, Khalil SG, Krohling DFP. Cost comparison between enoxaparin and new oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban in venous thromboembolism prophylaxis. *Rev Bras Cir Plást*. 2013;28:451-4.
- Oliveira AC, Davanço MG, Campos DR, Sanches PHG, Cirino JPG, Carvalho PO, et al. Sensitive LC-MS/MS method for quantification of rivaroxaban

- in plasma: Application to pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr.* 2021;35:e5147.
- Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: A new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:376-81.
- Stampfuss J, Kubitz D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:549-61.
- van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, Lensing AW. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:829-37.
- World Medical Association. Declaration of Hensinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil; 2013.