

**Avaliação da Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência entre  
formulações orais de desvenlafaxina 50 mg, em participantes brasileiros,  
saudáveis, em condições de jejum e pós-prandial**

**Relative Bioavailability/Bioequivalence between oral formulations of  
desvenlafaxine 50 mg in healthy Brazilian subjects, under fasting and fed  
conditions**

DOI:10.34119/bjhrv7n1-120

Recebimento dos originais: 04/12/2023

Aceitação para publicação: 11/01/2024

**Juliana Loschi**

Pós-Graduada em Pesquisa Clínica pela Harvard T.H. Chan School of Public Health,

Pós-Graduada em Farmacologia pela Universidade São Francisco

Instituição: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A

Endereço: Rua Bonnard (Green Valley), 980, Alphaville Empresarial, Barueri - SP,

CEP: 06465-134

E-mail: juliana.loschi@brainfarma.ind.br

**Giulia Minuti**

Mestranda em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituição: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A

Endereço: Rua Bonnard (Green Valley), 980, Alphaville Empresarial, Barueri - SP,

CEP: 06465-134

E-mail: giulia.minuti@brainfarma.ind.br

**Andréia Araujo dos Santos**

Especialista em Farmácia Hospitalar e Gestão Industrial Farmacêutica pela Universidade  
Estácio de Sá e Aperfeiçoamento em Pesquisa Clínica pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A

Endereço: Rua Bonnard (Green Valley), 980, Alphaville Empresarial, Barueri - SP,

CEP: 06465-134

E-mail: andreia.santos@brainfarma.ind.br

**Juliana Aparecida de Lima Antonio**

Pós-graduada em Medicina Farmacêutica pela Albert Einstein

Instituição: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A

Endereço: Rua Bonnard (Green Valley), 980, Alphaville Empresarial, Barueri - SP,

CEP: 06465-134

E-mail: juliana.antonio@brainfarma.ind.br

**Abrão Abuhab**

Doutor em Medicina pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR - FMUSP)

Instituição: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A

Endereço: Rua Bonnard (Green Valley), 980, Alphaville Empresarial, Barueri - SP,  
CEP: 06465-134

E-mail: abrao.abuhab@hypera.com.br

**Carolina Sommer**

Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituição: Althaia S.A Indústria Farmacêutica

Endereço: Centro Empresarial Brazilian Business Park, Avenida Tégula, 888, Ponte Alta,  
Atibaia – SP, CEP: 12952-820

E-mail: carolina.sommer@althaia.com.br

**Ana Laís Nascimento Vieira**

Mestre em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituição: Althaia S.A Indústria Farmacêutica

Endereço: Centro Empresarial Brazilian Business Park, Avenida Tégula, 888, Ponte Alta,  
Atibaia – SP, CEP: 12952-820

E-mail: analais.vieira@althaia.com.br

**Rhubia Bethania Socorro Lemos de Brito**

Mestre em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituição: Althaia S.A Indústria Farmacêutica

Endereço: Centro Empresarial Brazilian Business Park, Avenida Tégula, 888, Ponte Alta,  
Atibaia – SP, CEP: 12952-820

E-mail: rhubia.brito@althaia.com.br

**Márcia Aparecida Antônio**

Doutor em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituição: Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG)

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, Jardim São José, Bragança Paulista – SP,  
CEP: 12916-350

E-mail: marcia.antonio@unifag.com.br

**Maira Eduarda Zanin**

Mestre em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituição: Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG)

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, Jardim São José, Bragança Paulista – SP,  
CEP: 12916-350

E-mail: maira.zanin@unifag.com.br

**RESUMO**

Dois estudos, um em condição de jejum e outro na condição pós-prandial, avaliaram a bioequivalência entre comprimidos revestidos de liberação prolongada de desvenlafaxina 50 mg em dose única, em participantes brasileiros saudáveis de ambos os sexos. Os estudos foram conduzidos com desenho aberto, randomizado, cruzado com duas sequências, dois períodos, dois tratamentos e *washout* de sete dias entre os períodos. Foram realizadas coletas seriadas de

sangue para quantificar a concentração plasmática de desvenlafaxina e realizar a análise farmacocinética. A bioequivalência é confirmada se os intervalos de confiança de 90% (IC de 90%) para a razão entre as médias geométricas das formulações teste e referência estiverem dentro dos limites de aceitação de 80-125% para a área sob a curva do tempo 0 à última concentração mensurável ( $AUC_{0-t}$ ) e concentração máxima ( $C_{máx}$ ). Para o estudo em condição de jejum foi encontrado IC de 90% para  $C_{máx}$  entre 102,18% e 116,29% e  $ASC_{0-t}$  entre 102,08% e 118,01%. Para o estudo na condição pós-prandial foi encontrado IC de 90% para  $C_{máx}$  entre 107,90% e 122,25% e  $ASC_{0-t}$  entre 105,28% e 117,10%. Com estes resultados conclui-se que as formulações apresentam equivalência terapêutica sob condições de jejum e pós-prandial.

**Palavras-chave:** inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, desvenlafaxina, farmacocinética, bioequivalência.

## ABSTRACT

Two studies, one in the fasting condition and the other in fed condition evaluated the bioequivalence between extended-release coated tablets of desvenlafaxine 50 mg in a single dose, in healthy Brazilian subjects of both sexes. The two studies were carried out with an open-label, randomized, crossover design with 2-sequences, 2-periods, 2-treatments and 7-day washout between periods. Serial blood samples were performed to measure the plasma concentration of desvenlafaxine and pharmacokinetic analysis. Bioequivalence is confirmed if 90% confidence intervals (90% CI) for geometric mean ratio between two formulations fell within 80-125% limits for area under the concentration-time curve from time 0 to last determined concentration ( $AUC_{0-t}$ ) and maximum concentration ( $C_{max}$ ). For the study in fasting conditions, the 90% CI was found for  $C_{max}$  between 102.18% and 116.29% and  $AUC_{0-t}$  between 102.08% and 118.01%. The study in fed condition founded the 90% CI for  $C_{max}$  between 107.90% and 122.25% and  $AUC_{0-t}$  between 105.28% and 117.10%. With these results, it is concluded that the formulations present therapeutic equivalence under fasting and fed conditions.

**Keywords:** serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, desvenlafaxine, pharmacokinetics, bioequivalence

## 1 INTRODUÇÃO

A desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) é o principal metabólito ativo da venlafaxina (Sproule, 2008; Zhao, 2023). O fármaco pertence à classe dos inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN) e, por aumentar a ação desses neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC), acredita-se que o fármaco atue no equilíbrio destes neurotransmissores nas fendas sinápticas do SNC (Sproule, 2008; Naseeruddin, 2023; LiverTox, 2020; Pristiq\_Label).

A desvenlafaxina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2008 para o tratamento de adultos com transtorno depressivo maior (TDM) (FDA, 2008), uma condição funcionalmente incapacitante caracterizada por humor deprimido ou perda de interesse nas atividades habituais da vida diária (Low, 2018). A depressão é a principal causa de incapacidade

e um dos principais contribuintes para a carga global de doenças, afetando mais de 280 milhões de pessoas em todo o mundo (Low, 2018; WHO, 2023).

A fisiopatologia por trás dos transtornos psiquiátricos é o desequilíbrio do complexo sistema neurotransmissor no cérebro e a base para o tratamento da depressão tem sido terapias para modular esses neurotransmissores, incluindo os IRSN (Singh, 2022)

A desvenlafaxina é estruturalmente semelhante à venlafaxina e possui dez vezes mais seletividade para a serotonina do que para a norepinefrina (Naseeruddin, 2023). Não possui afinidade significativa por vários receptores, incluindo receptores muscarínico-colinérgicos, histaminérgicos H1 ou  $\alpha$ 1-adrenérgicos *in vitro*. Foi sugerido que a atividade farmacológica nesses receptores está associada a vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrópicos (Pristiq\_Label). Possui farmacocinética linear e proporcional, baixa ligação em um intervalo de dose de 50 a 600mg/dia. A meia-vida terminal média ( $T_{1/2}$ ) é de aproximadamente 11 horas. Apresenta baixa ligação a proteínas plasmáticas (30%) e sua metabolização ocorre principalmente por conjugação, mediada por isoformas da UGT, incluindo UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 e UGT2B17; e em menor grau, por meio do metabolismo oxidativo. Aproximadamente 19% da dose administrada é excretada como metabólito glicuronídeo e < 5% como metabólito oxidativo (N, O-didesmetilvenlafaxina) na urina. A CYP3A4 é a isoforma do citocromo P450 predominante que age como mediador do metabolismo oxidativo (N-desmetilação) da desvenlafaxina (Sproule, 2008; Pristiq\_Label; Naseeruddin, 2023).

No Brasil, o medicamento de referência Pristiq® (Pfizer Brasil Ltda.) indicado para TDM em adultos está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nas apresentações de 50mg e 100mg, na forma farmacêutica comprimido revestido de liberação prolongada (ANVISA, 2023, Pristiq\_Label). Diante disto, para demonstrar a eficácia e segurança do produto Aviv®, comprimido revestido de liberação prolongada de succinato de desvenlafaxina monoidratado fabricado pela Althaia S/A Indústria Farmacêutica e registrado pela Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A, foram conduzidos dois estudos com a concentração de 50 mg para avaliação da bioequivalência entre os produtos, em condições de jejum e pós-prandial.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram realizados dois estudos de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência no centro de pesquisa Casa de Nossa Senhora da Paz – Ação Social Franciscana - UNIFAG

(Bragança Paulista - SP, Brasil), um na condição de jejum e outro na condição pós-prandial. Os estudos foram aprovados previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa - Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade São Francisco – USF (CAAE: 18010119.9.0000.5514 e 18017219.7.0000.5514, respectivamente) e foram conduzidos em acordo com o *Guideline for Good Clinical Practice GCP/ICH*, Documento da Américas (2005) e legislações da ANVISA aplicáveis. Os participantes de pesquisa receberam a explanação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi assinado e rubricado antes da inclusão dos participantes no estudo.

Os participantes de pesquisa dos dois estudos eram brasileiros, com idade entre 18 e 50 anos, índice de massa corpórea (IMC) entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e capazes de entender a natureza, objetivos e riscos dos estudos. Os participantes estavam saudáveis, o que foi confirmado através da história clínica, avaliação dos sinais vitais, dados antropométricos, exame físico, eletrocardiograma com 12 derivações e exames laboratoriais (hemograma, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, glicemia, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, arginina aminotransferase, colesterol total, triglicérides, ácido úrico, urina de rotina e sorologia para HIV e hepatite B e C). As participantes do sexo feminino realizaram exame de Beta-HCG plasmático no *screening* e pós-estudo e urinário antes de cada período de internação.

Os participantes com as seguintes condições foram excluídos do estudo: histórico de alergia à desvenlafaxina ou componentes das formulações, histórico de doença hepática, gastrointestinal, renal, respiratória, hematológica, cardíaca, neurológica ou psiquiátrica, consideradas clinicamente significativas pelo Investigador Clínico ou com histórico de abuso de álcool ou drogas, além de participantes grávidas, em amamentação ou planejando engravidar durante o estudo.

## 2.2 DESENHO DO ESTUDO

Os dois estudos apresentaram desenho aberto, randomizado, cruzado com duas sequências (TR e RT), dois períodos, separados por *washout* de 7 dias. Nos estudos 1 e 2, nas condições de jejum e pós-prandial, respectivamente, os participantes receberam de forma aleatorizada em um dos períodos uma dose oral única de succinato de desvenlafaxina monoidratado equivalente a 50 mg de desvenlafaxina fabricado pela Althaia S/A Indústria Farmacêutica e registrado pela Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A (medicamento teste) e em outro período, uma dose oral única do medicamento de referência Pristiq<sup>®</sup>, succinato de desvenlafaxina monoidratado, equivalente a 50 mg de desvenlafaxina, da Pfizer Brasil Ltda. Os medicamentos foram administrados com 200 mL de água em temperatura

ambiente. A ingestão de água, com exceção da água para a administração dos medicamentos foi proibida desde o início do jejum pré-medicação até duas horas após a administração da medicação. Dentro de 1 hora após a administração de desvenlafaxina e depois novamente dentro de 6 horas após a administração de desvenlafaxina, todos os participantes receberam Dramin® B6 DL, 30 mg em 100 mL de soro fisiológico por via intravenosa durante 30 minutos, como medicação profilática para náuseas e vômitos, considerando que estes eventos são classificados como muito comum ( $\geq 1/10$ ) e comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), respectivamente, na bula do medicamento de referência. Não era esperada interação entre os medicamentos, considerando que a principal via de metabolização da desvenlafaxina é a glucoronização e em menor extensão pela CYP3A4 e do dimenidrinato é a CYP2D6 (Spina *et al.*, 2012; Pedrazzoli-Júnior *et al.*, 2017).

Os participantes de pesquisa compareceram no centro aproximadamente 12 horas antes da administração do medicamento de cada período para realização de exame clínico e teste urinário de abuso de drogas, exame de etilômetro e teste HCG urinário para as participantes do sexo feminino. O início da administração foi às 7 horas da manhã. No estudo 1 (jejum) os participantes permaneceram em jejum no mínimo 9 horas antes da administração do medicamento até 4 horas após a administração. No estudo 2 (pós-prandial), o jejum pré-medicação foi interrompido 30 minutos antes da administração para que os participantes recebessem a dieta padronizada hipercalórica (aproximadamente 800 Kcal). Os participantes permaneceram no centro por 12 horas após a administração do medicamento, totalizando 24 horas de confinamento em cada período.

No estudo 1, um total de 23 coletas de sangue de 7,5 mL cada, em tubos contendo heparina lítica como anticoagulante, foi coletado de cada participante em cada período. As coletas realizadas durante o período de internação foram: (basal) e 01,00 / 02,00 / 03,00 / 04,00 / 05,00 / 06,00 / 06,25 / 06,50 / 06,75 / 07,00 / 07,25 / 07,50 / 07,75 / 08,00 / 08,33 / 08,66 / 09,00 / 10,00 / 12,00 horas após a administração. Os participantes retornaram ao centro para a realização das coletas de 24,00, 36,00, 48,00 e 72,00 horas. No estudo 2 foram realizadas 24 coletas: (basal) e 01,00 / 02,00 / 03,00 / 04,00 / 05,00 / 06,00 / 06,33 / 06,66 / 07,00 / 07,25 / 07,50 / 07,75 / 08,00 / 08,33 / 08,66 / 09,00 / 09,50 / 10,00 / 12,00 horas após a administração. Os participantes retornaram ao centro para a realização das coletas de 24,00, 36,00, 48,00 e 72,00 horas.

### 2.3 QUANTIFICAÇÃO DA DESVENLAFAXINA

As amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos e o plasma foi transferido para tubos criogênicos de 2mL e armazenados em freezer na temperatura de aproximadamente -20°C até a análise.

O fármaco desvenlafaxina e o seu padrão interno orfenadrina foram extraídos do plasma humano por meio de extração líquido-líquido. Após essa extração, as amostras foram analisadas por cromatografia líquida de ultra eficiência de fase reversa com detecção por espectrometria de massas (UPLC 03 - MS/MS).

As condições cromatográficas incluíram uma coluna cromatográfica Agilent Polaris 5 µm C18-A 50 x 2,0 mm, uma fase móvel com Bomba A: acetato de amônio 10mM / ácido fórmico concentrado (1000:0,5 v/v) Bomba B: acetonitrila / ácido fórmico concentrado (1000:0,5 v/v) Proporção: Bomba A 20% / Bomba B 80% pH 4,0, temperatura da coluna de 22 °C, temperatura do autoinjeter de 22 °C e vazão de 0,300 mL/min. Um volume de 2,00 µL de amostra foi totalmente injetado no sistema UPLC MS/MS e o tempo de execução foi de 2,50 minutos.

A detecção de desvenlafaxina nos estudos 1 e 2 foi realizada no espectrômetro de massa Xevo TQ-S (Waters). O modo de ionização definido para ambos os espectrômetros de massa foi o *electrospray* positivo (ESI). O parâmetro de detecção empregado foi a razão m/z entre os íons precursor e produto. O parâmetro de quantificação foi a área sob o pico do cromatograma identificado no tempo de retenção, operando no modo Monitoramento de Reações Múltiplas (MRM).

As transições MRM foram 264,14 > 57,81 (desvenlafaxina) e MRM 270,20 > 181,13 (orfenadrina). A concentração do analito nas amostras em questão foi calculada por interpolação na curva de calibração. A faixa de linearidade utilizada foi de 1 a 500 ng/mL.

O software MassLynx -Versão 4.2 foi utilizado para a quantificação da desvenlafaxina 50 mg pelo método de adição de padrão interno. O método bioanalítico utilizado foi validado quanto à seletividade, efeito residual, efeito de matriz, linearidade, precisão e exatidão de acordo com os requisitos regulatórios vigentes. Após validação, o método foi utilizado para quantificação das amostras dos participantes. Para cada corrida analítica foram incluídos padrões de calibração, amostras de controle alto, médio e baixo e amostras de um ou mais participantes, e todas as amostras do mesmo participante foram analisadas em uma única corrida, exceto nos casos de reanálise.



## 2.4 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

No *screening* e no pós-estudo foi realizado exame clínico para avaliação dos olhos, ouvidos, nariz, garganta, coração, pele, linfonodos, sistema nervoso, respiratório, esquelético, muscular. Todos os exames laboratoriais, com exceção de sorologia para HIV e hepatite foram repetidos dentro de 30 dias após o último período do estudo. Os sinais vitais, pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura corporal foram avaliados antes da administração de desvenlafaxina e ao longo da internação.

Ocorrências médicas após a assinatura do TCLE, como achados anormais dos exames e sinais vitais, sinais e sintomas desfavoráveis e não intencionais e doenças associadas ou não aos medicamentos foram relatados como evento adverso. Para cada evento adverso foi classificada a intensidade (leve, moderada, grave) e causalidade (definida, provável, possível, improvável, condicional, não-classificável e não-relacionada).

## 2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os parâmetros farmacocinéticos de concentração plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), área sob a curva de concentração *versus* tempo medido do instante 0 ao instante t ( $ASC_{0-t}$ ), área sob a curva de concentração *versus* tempo extrapolada ao infinito ( $ASC_{0-inf}$ ), tempo correspondente à concentração plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) e meia-vida ( $T_{1/2}$ ) e as análises para avaliação da bioequivalência foram determinados usando o software Phoenix/WinNonlin<sup>TM</sup>.

Para avaliação da Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência entre as formulações de desvenlafaxina (medicamentos teste e referência), os valores de  $C_{m\acute{a}x}$  e  $AUC_{0-t}$  foram transformados em logaritmo natural e avaliados por meio da razão entre as médias geométricas do medicamento teste e referência. Os intervalos de confiança (IC) de 90% para as razões entre as médias geométricas de  $C_{m\acute{a}x}$  e  $AUC_{0-t}$  foram calculados em ambos os estudos e as formulações seriam consideradas bioequivalentes se o IC de 90% estivesse contido no intervalo de 0,80 a 1,25.

A análise de variância (ANOVA) foi realizada para avaliação dos efeitos de sequência, grupo de tratamento e período para os parâmetros de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-\infty}$ . Os níveis de significância estabelecidos para os efeitos fixos na ANOVA foram 0,05 para efeitos de período e grupo de tratamento, e 0,10 para efeitos de sequência.



### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os dados demográficos dos participantes de pesquisa dos estudos 1 e 2 estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Dados demográficos dos participantes que receberam 50 mg de desvenlafaxina em condição de jejum (Estudo 1) e pós-prandial (Estudo 2).

Dados Demográficos	Jejum (N = 48)	Pós-Prandial (N = 48)
Sexo		
Masculino	24	24
Feminino	24	24
Idade (anos)		
Média ± SD	31,87 ± 8,43	30,45 ± 7,34
Intervalo	18 – 49	18 – 47
Peso (kg)		
Média ± SD	71,60 ± 10,70	67,7 ± 9,90
Intervalo	53,50 – 94,0	52,0 – 91,0
Altura (m)		
Média ± SD	1,69 ± 0,09	1,67 ± 0,08
Intervalo	1,41 – 1,85	1,55 – 1,86
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
Média ± SD	24,95 ± 2,41	24,23 ± 2,73
Intervalo	19,60 – 28,70	19,10 – 29,70

IMC, índice de massa corpórea; N, número de participantes do estudo; SD, desvio padrão.

Fonte: Estudos de Bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado 50 mg, comprimido revestido de liberação prolongada., em condições de jejum e pós-prandial (CAAE: 18010119.9.0000.5514 e CAAE: 18017219.7.0000.5514), 2019.

No estudo 1 foram selecionados 48 participantes de pesquisa de ambos os sexos, os quais, 45 participantes finalizaram o estudo e foram considerados na análise estatística devido à exclusão de 2 participantes por vômito e desistência de 1 participante. No estudo 2 foram selecionados 48 participantes de pesquisa de ambos os sexos, os quais, 42 finalizaram o estudo e foram considerados na análise estatística, devido à exclusão de 1 participante por vômito, 3 participantes por desistência do estudo, 1 participante por apresentar teste de etilômetro maior que 0,1 mg/mL no pré-confinamento do período 2 e 1 participante foi excluído por apresentar evento adverso de dor no peito no *washout* entre os tratamentos. O evento adverso foi considerado leve e causalidade improvável.

#### 3.2 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E BIOEQUIVALÊNCIA

A média dos valores de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $K_e$  para as formulações teste e referência dos estudos 1 e 2 foi calculada e os resultados são apresentados na **Tabela 2**. As curvas das concentrações plasmáticas médias de desvenlafaxina (medicamentos referência e teste) *versus* tempo para os estudos 1 e 2 estão apresentadas nas **Figuras 1 e 2**, respectivamente.

A razão das médias geométricas para os parâmetros  $C_{\max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  em escala logarítmica estão apresentados na **Tabelas 3** (estudos 1 e 2).

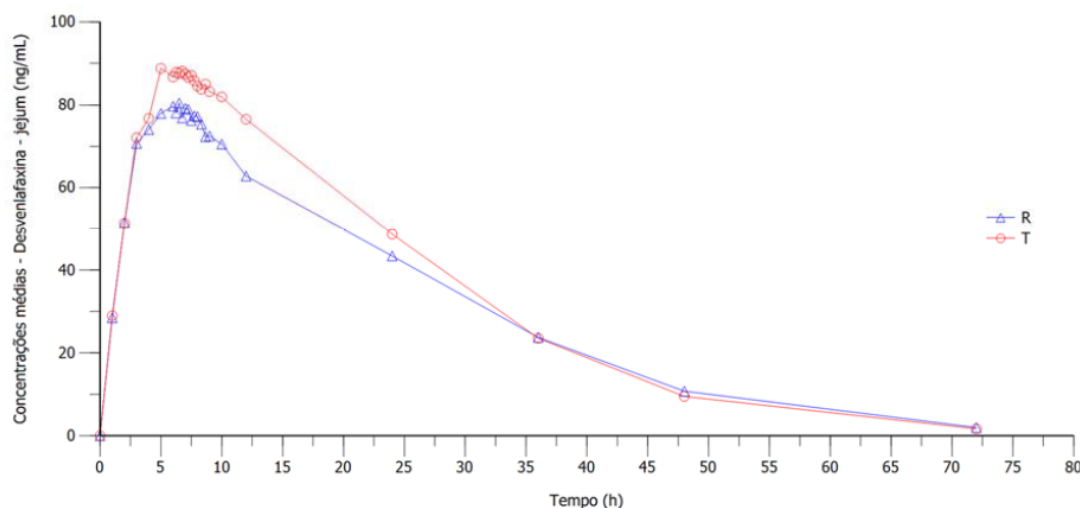
Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos para as formulações teste e referência de desvenlafaxina 50 mg em condição de jejum (Estudo 1) e pós-prandial (Estudo 2)

Parâmetros farmacocinéticos	Jejum		Pós-prandial	
	Mean $\pm$ SD		Mean $\pm$ SD	
	Teste (N = 45)	Referência (N = 45)	Teste (N = 42)	Referência (N = 42)
$C_{\max}$ (ng/mL)	100,81 $\pm$ 4,30	91,80 $\pm$ 3,05	139,89 $\pm$ 6,33	121,06 $\pm$ 5,01
$AUC_{0-t}$ (h.ng/mL)	2359,19 $\pm$ 104,71	2155,96 $\pm$ 94,47	2731,58 $\pm$ 118,96	2495,07 $\pm$ 119,36
$AUC_{0-\infty}$ (h.ng/mL)	2406,60 $\pm$ 105,74	2218,99 $\pm$ 95,59	2777,68 $\pm$ 120,19	2537,78 $\pm$ 119,63
$T_{\max}$ (h)	6,86 $\pm$ 0,49	6,29 $\pm$ 0,30	5,98 $\pm$ 0,28	7,07 $\pm$ 0,56
$T_{1/2}$ (h)	9,49 $\pm$ 0,47	10,44 $\pm$ 0,37	9,11 $\pm$ 0,23	9,16 $\pm$ 0,21
$K_e$ (1/h)	0,07 $\pm$ 0,002	0,07 $\pm$ 0,002	0,07 $\pm$ 0,002	0,07 $\pm$ 0,002

$AUC_{0-\infty}$ , área sob a curva de concentração versus tempo extrapolada ao infinito;  $AUC_{0-t}$ , área sob a curva de concentração versus tempo medido do instante 0 ao instante t;  $C_{\max}$ , concentração plasmática máxima;  $K_e$ , constante de eliminação; N, número de participantes; SD, desvio padrão;  $T_{1/2}$ , meia-vida de eliminação da droga;  $T_{\max}$ , tempo correspondente à concentração plasmática máxima.

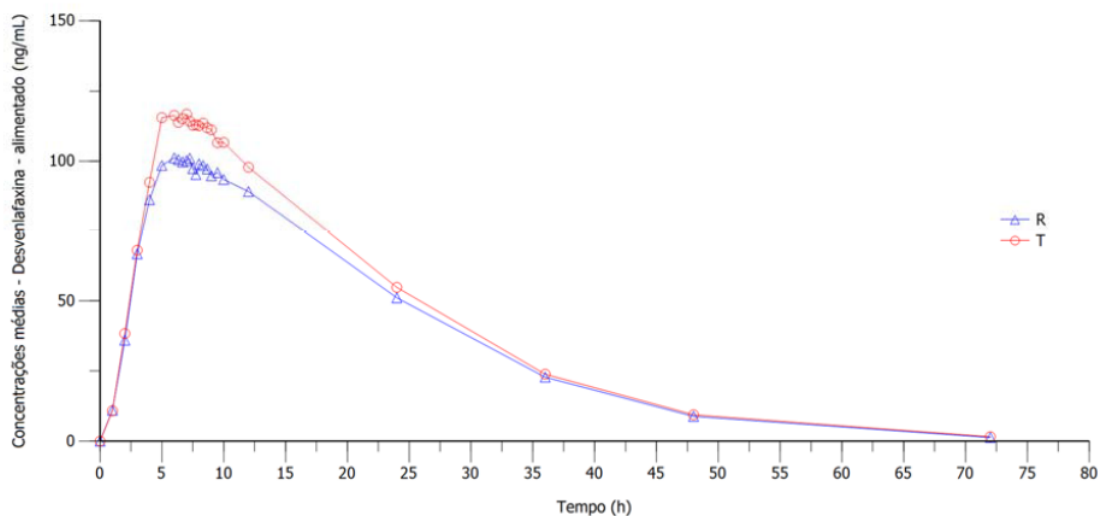
Fonte: Estudos de Bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monodratado 50 mg, comprimido revestido de liberação prolongada, em condições de jejum e pós-prandial (CAAE: 18010119.9.0000.5514 e CAAE: 18017219.7.0000.5514), 2019.

Figura 1. Curvas das concentrações plasmáticas médias de desvenlafaxina 50 mg em condições de jejum (medicamentos referência (R) e teste (T)) versus tempo dos 45 participantes que concluíram o estudo.



Fonte: Estudos de Bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monodratado 50 mg, comprimido revestido de liberação prolongada, em condições de jejum e pós-prandial (CAAE: 18010119.9.0000.5514 e CAAE: 18017219.7.0000.5514), 2019.

Figura 2. Curvas das concentrações plasmáticas médias de desvenlafaxina 50 mg em condições pós-prandial (medicamentos referência (R) e teste (T)) versus tempo dos 42 participantes que concluíram o estudo.



Fonte: Estudos de Bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monidratado 50 mg, comprimido revestido de liberação prolongada, em condições de jejum e pós-prandial (CAAE: 18010119.9.0000.5514 e CAAE: 18017219.7.0000.5514), 2019.

Tabela 3. Avaliação da bioequivalência entre os medicamentos teste e referência de desvenlafaxina 50 mg em jejum (Estudo 1) e pós-prandial (Estudo 2).

Estudo	Parâmetros Farmacocinéticos	N	Razão (%)	90% IC	CV (%)	Poder (%)
Jejum	$C_{max}$	45	109,01	102,18 – 116,29	18,37	99,99
	$AUC_{0-t}$	45	109,75	102,08 – 118,01	20,62	99,94
	$AUC_{0-\infty}$	45	108,72	101,20 – 116,80	20,40	99,95
Pós-prandial	$C_{max}$	42	114,85	107,90 – 122,25	17,09	100,00
	$AUC_{0-t}$	42	111,03	105,28 – 117,10	14,54	100,00
	$AUC_{0-\infty}$	42	110,93	105,39 – 116,75	13,98	100,00

$AUC_{0-\infty}$ , área sob a curva de concentração versus tempo extrapolada ao infinito;  $AUC_{0-t}$ , área sob a curva de concentração versus tempo medido do instante 0 ao instante t;  $C_{max}$ , concentração plasmática máxima; CV, coeficiente de variação intra sujeito; IC, intervalo de confiança; N, número de participantes.

Fonte: Estudos de Bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monidratado 50 mg, comprimido revestido de liberação prolongada, em condições de jejum e pós-prandial (CAAE: 18010119.9.0000.5514 e CAAE: 18017219.7.0000.5514), 2019.

Os parâmetros farmacocinéticos  $C_{máx}$ , ASC,  $T_{máx}$  e  $T_{1/2}$  para desvenlafaxina nos dois estudos foram similares aos dados disponíveis na literatura (Pedrazzoli-Júnior *et al.*, 2017; Vargas *et al.*, 2014). Adicionalmente, ao verificar as figuras 1 e 2, é possível observar que o cronograma de coletas até 72 horas contemplou a absorção e eliminação dos medicamentos e mostrou-se adequado para avaliação do perfil farmacocinético dos produtos.

Conforme descrito na bula do medicamento de referência Pristiq<sup>®</sup>, a alimentação aumenta a  $C_{máx}$  de forma clinicamente não significativa, enquanto a ASC permanece

semelhante. Ao comparar o estudo 1 em condições de jejum com o estudo 2 em condições pós-prandial é possível verificar que o comportamento da  $C_{m\acute{a}x}$  e ASC é condizente com os dados da bula do medicamento Pristiq<sup>®</sup> e estudos de efeito de alimentação da literatura (Nichols, *et al.*, 2012), sendo possível inferir que a alimentação não afeta de forma significativa a biodisponibilidade do fármaco e, devido a isso, a administração pode ser realizada com e sem alimentos.

Em relação à avaliação da bioequivalência, é possível observar na Tabela 3 que os poderes dos testes obtidos (maiores que 99%) nos dois estudos estão acima do valor mínimo de 80%, conforme preconiza a legislação vigente. Também é possível verificar que a desvenlafaxina não é um fármaco de alta variabilidade, pois os coeficientes de variação intra sujeito são menores que 30%. Adicionalmente, os limites inferior e superior dos IC 90% dos parâmetros  $C_{m\acute{a}x}$  e  $ASC_{0-t}$  estiveram compreendidos dentro do intervalo de 80 a 125%, demonstrando que o produto Aviv<sup>®</sup>, desvenlafaxina de liberação prolongada na concentração de 50 mg é bioequivalente ao medicamento de referência Pristiq<sup>®</sup>, nas condições jejum e pós-prandial, o que faz com que os medicamentos apresentem a mesma eficácia e segurança.

Os relatos de eventos adversos demonstram que as medicações teste e referência apresentam perfil de segurança semelhante e não foram relatados eventos adversos graves nos estudos.

### AGRADECIMENTOS

A toda equipe da Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. e à área de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) da Industria Farmacêutica Althaia.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Lista de medicamentos de referência. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia>. Acesso em outubro 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução- RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa / bioequivalência de medicamentos. Diário Oficial da União 24 abr. 2006; nº 77.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução- RE nº 742, de 10 de agosto de 2022. Critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos. Diário Oficial da União 17 ago. 2022; nº 156.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução- RE nº 753, de 28 de setembro de 2022. Registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Diário Oficial da União 05 out. 2022; nº 190.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução- RE nº 894, de 29 de maio de 2003. Guia para protocolo e relatório técnico de estudo de bioequivalência. Diário Oficial da União 02 de jun. de 2003.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução- RE nº 895, de 29 de maio de 2003. Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Diário Oficial da União 02 de jun. de 2003.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução- RE nº 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos, Diário Oficial da União 21 de ago. de 2006.

Bula Pristiq<sup>®</sup>, succinato de desvenlafaxina monoidratado. Bula disponível no Bulário eletrônico da Anvisa. Acesso em outubro de 2023

Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH). *Harmonized guideline integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice ICH E6(R2)*, 2016

Documento das Américas (Organização Pan-americana de Saúde) OPAS, 2005.

FDA [U.S. Food & Drug Administration]. NDA 021992 - Pristiq. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> Acesso em outubro 2023.

Formulations: A Randomized, Single-Dose, Open-Label, Two Periods, Crossover Study. Bioequiv Availab 2014, 6:4.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-

Venlafaxine, Desvenlafaxine. [Updated 2020 Mar 6]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548799/>.

Loschi J. *et al.* Relative Bioavailability/Bioequivalence between two oral formulations of rivaroxaban (20 mg) in healthy Brazilian subjects, under fasting and fed conditions. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 5, n.5, p. 17332-17346, sep./oct., 2022

Low Y, Setia S, Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Feb. 19;14:567-580.

Ministério da Saúde. Depressão. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao> Acesso em outubro 2023.

Naseeruddin R, Rosani A, Marwaha R. Desvenlafaxine. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534829/>.

Nichols A. *et al.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Desvenlafaxine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. *J Bioequiv Availab* 5:1, 2013.

Pedrazzoli-Júnior J. *et al.* Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado – 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios de ambos os sexos. *J Bras Econ Saúde* 2017;9(2): 198-206.

Pristiq (desvenlafaxine) Extended-release Tablets, oral. Highlights of prescribing information.

Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *J Bioequiv Availab* 2013, 5:1.

Singh D, Saadabadi A. Venlafaxine. [Updated 2022 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/>.

Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012 Jan 1; 26(1):39-67.

Sproule BA, Hazra M, Pollock BG. Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder. *Drugs Today (Barc).* 2008 Jul;44(7):475-87.

Nichols A. I. *et al.* Effect of Food on the Pharmacokinetics of Desvenlafaxine in Healthy Subjects. *J Bioequiv Availab*, 4:2, 2012.

Vargas M. *et al.* Bioequivalence Study of Two 50 mg Desvenlafaxine Extended Release Formulations: A Randomized, Single-Dose, Open-Label, Two Periods, Crossover Study. *Bioequiv Availab* 6:4, 2014.

World Health Organization. Depressive disorder (depression). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> Acesso em outubro 2023.

World Medical Association. Declaration of Helsinki. WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

Zhao Q, Fu B, Lyu N, Xu X, Huang G, Tan Y, et.al. A multicenter, randomized, double-blind, duloxetine-controlled, non-inferiority trial of desvenlafaxine succinate extended-release in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2023 May 15;329:72-80.