

Comparação entre celecoxibe genérico de 200 mg em cápsulas duras e Celebra[®]: estudo de bioequivalência em indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino, em jejum, após uma dose única

Comparison between 200 mg generic celecoxib hard capsules and Celebra[®]: bioequivalence study in healthy male and female subjects under fasting conditions after a single dose

Simone Schramm¹, Vinicius Rezende², Carlos Sverdloff², Camila Aihara³, Marcia Antonio⁴, Anne Silveira⁴

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240009-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de cápsulas duras de celecoxibe de 200 mg administradas a participantes saudáveis do sexo masculino e feminino em condições de jejum com o objetivo de fornecer um produto farmacêutico alternativo ao fármaco de referência, Celebra[®].

MÉTODOS: Estudo randomizado, aberto, de dose única e cruzado 2x2. Foi conduzido com 60 indivíduos adultos saudáveis em condições de jejum, comparando doses únicas de duas formulações de cápsulas duras de celecoxibe. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados após a determinação das concentrações dos fármacos no plasma humano usando uma cromatografia líquida validada com um método detector de espectrômetro de massa em tandem (LC-MS/MS).

RESULTADOS: A análise estatística forneceu a média geométrica da razão teste/referência, os intervalos de confiança, o coeficiente de variação intra-sujeito e o poder do teste para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$. Os intervalos de confiança para a média geométrica (IC 90%) dos fármacos teste/referência para o celecoxibe foram 98,26 a 122,75% para C_{max} , 100,27% a 110,78% para AUC_{0-t} e 96,87% a 110,29% para $AUC_{0-\infty}$. O poder do teste encontrado foi de 95,09% para C_{max} , 100,00% para AUC_{0-t} e 99,99% para $AUC_{0-\infty}$.

CONCLUSÃO: As formulações atenderam aos padrões brasileiros de intercambialidade, pois os intervalos de confiança para as razões C_{max} e AUC_{0-t} estão dentro da faixa de 80% a 125%, atendendo, assim, às exigências da legislação para o registro no mercado. O produto pesquisado foi aprovado pelas autoridades regulatórias e tornou-se uma opção comercialmente competitiva ao produto de referência para a população brasileira.

Descritores: Analgésicos, Artrite, Artrite reumatoide, Bioequivalência, Celecoxibe, COX-2, Osteoartrite reumatoide.

Simone Schramm – <https://orcid.org/0000-0003-2248-0706>;
Vinicius Rezende – <https://orcid.org/0000-0002-6586-0496>;
Carlos Sverdloff – <https://orcid.org/0000-0001-8676-5431>;
Camila Aihara – <https://orcid.org/0000-0002-7754-8950>;
Marcia Antonio – <https://orcid.org/0000-0002-0163-9848>;
Anne Silveira – <https://orcid.org/0000-0003-2956-4435>.

1. Magabi, Operações Bioanalíticas, São Paulo, SP, Brasil.
2. ATCGen, Operações Clínicas, Campinas, SP, Brasil.
3. Laboratórios Eurofarma, Operações Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.
4. Unifag, Operações Clínicas, Bragança Paulista, SP, Brasil.

Apresentado em 21 de junho de 2023.

Aceito para publicação em 10 de dezembro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: Eurofarma Laboratórios.

DESTAQUES

- O Celecoxibe é um dos poucos anti-inflamatórios inibidores da COX-2 atualmente em uso no Brasil.
- Estudo foi conduzido em um desenho transversal 2x2 com 60 indivíduos adultos saudáveis e comparou o Celecoxibe 200 mg genérico em cápsulas duras com o Celebra[®].
- Estudo demonstrou que o fármaco genérico testado tem um perfil farmacocinético equivalente ao do fármaco de referência e atende aos critérios de bioequivalência com base na C_{max} e na AUC, concluindo, assim, que as formulações são intercambiáveis.

Editor associado responsável: Durval Campos Krachete

<https://orcid.org/0000-0001-6561-6584>

Correspondência para:

Carlos Sverdloff

E-mail: carsver@atcgen.com.br

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The objective of this study was to assess the bioequivalence between two 200 mg celecoxib hard capsule formulations administered to healthy male and female participants under fasting conditions with the aim of providing an alternative pharmaceutical product to the reference drug, Celebra[®].

METHODS: A randomized, open label, single-dose, 2x2 crossover trial was conducted with 60 adult healthy subjects under fasting conditions comparing single doses of two celecoxib hard capsules formulation. Pharmacokinetic parameters were calculated following the determination of drugs concentrations in human plasma using a validated liquid chromatography with a tandem mass spectrometer detector method (LC-MS/MS).

RESULTS: Statistical analysis provided geometric mean of test/reference ratio, confidence intervals, intra-subject variation coefficient and power of the test to the pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$. Confidence intervals for the geometric mean (90% CI) of the test/reference drugs for celecoxib were 98.26 to 122.75% for C_{max} , 100.27% to 110.78% for AUC_{0-t} ,



and 96.87% to 110.29% for $AUC_{0-\infty}$. The power of the test found was 95.09% for C_{max} , 100.00% for AUC_{0-t} , and 99.99% for $AUC_{0-\infty}$.

CONCLUSION: The formulations met the Brazilian standards for interchangeability, as the confidence intervals for C_{max} and AUC_{0-t} ratios are within the range of 80% to 125%, thus meeting the requirements of the legislation during market registration. The researched product was approved by the regulatory authorities and became a commercially competitive option to the reference product for the Brazilian population.

Keywords: Analgesics, Arthritis, Bioequivalence, Celecoxib, COX-2, Osteoarthritis rheumatoid.

INTRODUÇÃO

Foi demonstrado que os fármacos genéricos de custo mais baixo aumentam a adesão dos pacientes a fármacos essenciais prescritos, afetando positivamente seus resultados de saúde. Um fármaco genérico é um produto farmacêutico bioequivalente ao produto inovador em termos de forma de dosagem, potência, via de administração, uso pretendido, qualidade, segurança e características de desempenho.

A bioequivalência refere-se à ausência de uma diferença significativa na taxa e na extensão da disponibilidade do fármaco na corrente sanguínea após a administração de um produto de teste comparado a um produto de referência. A bioequivalência geralmente é estabelecida por estudos clínicos cruzados envolvendo indivíduos saudáveis, nos quais a biodisponibilidade dos fármacos de referência e de teste é comparada.

A avaliação da bioequivalência entre dois fármacos se baseia na suposição fundamental de que, se a taxa e a extensão da absorção do produto de teste não diferirem significativamente daquelas do fármaco de referência após a administração da mesma dose molar do componente terapêutico sob as mesmas condições experimentais, então os dois fármacos são equivalentes.

Isso se aplica tanto aos regimes de dose única como de múltipla. É necessário que os fabricantes conduzam estudos para confirmar a bioequivalência do seu produto ao fármaco original. Esse processo envolve a verificação de que o medicamento genérico liberará seu ingrediente ativo na corrente sanguínea a uma taxa e em uma quantidade semelhantes às do fármaco original. Como o ingrediente ativo do fármaco genérico já foi considerado seguro e eficaz por meio de testes com o medicamento de marca, os estudos de bioequivalência devem apenas confirmar que a versão genérica é capaz de criar concentrações comparáveis de fármacos no sangue ao longo do tempo. De acordo com a resolução RE nº 1170/20061 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em vigor durante o período do estudo, e a resolução revisada pela RDC 742/20222, as duas formulações são equivalentes e, portanto, intercambiáveis, quando os intervalos de confiança para as razões C_{max} e AUC_{0-t} estiverem entre 80% e 125%^{1,2}.

O celecoxibe é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas que trata a osteoartrite (OA), a artrite reumatoide (AR), a espondilite anquilosante (EA) e alivia a dor aguda, a dismenorrea primária e a lombalgia^{3,4}. As propriedades anti-inflamatórias e analgésicas do celecoxibe resultam da inibição da síntese de prostaglandinas (PG)³. O

fármaco é um inibidor seletivo da COX-2, uma subclasse de AINES coloquialmente chamada de “coxibs”⁵. Introduzido no mercado dos Estados Unidos da América em dezembro de 1998, rapidamente se tornou um dos fármacos mais frequentemente prescritos para aliviar a dor e a inflamação. Ele continua sendo o único inibidor da COX-2 aprovado para comercialização nos EUA^{3,5}.

No início dos anos 2000, surgiram preocupações com relação aos riscos cardiovasculares trombóticos associados aos AINES seletivos para COX-2. Em 2005, a *Food and Drugs Administration* (FDA) concluiu, após uma reunião do Comitê Consultivo, que esse risco estava presente tanto para os AINES seletivos quanto para os não seletivos da COX-2⁶. No entanto, após a publicação do estudo “*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen or Naproxen*” (PRECISION), a FDA aprovou um suplemento de rótulo que incluiu os resultados do estudo que demonstravam a segurança cardiovascular comparável do celecoxibe em doses mais baixas em relação ao naproxeno e ao ibuprofeno em doses moderadas^{6,7}. Em 2006, a agência reguladora brasileira ANVISA publicou informações técnicas sobre os possíveis riscos cardiovasculares associados aos AINES inibidores da COX-2. Posteriormente, em 2008, a ANVISA listou o celecoxibe e outros coxibs como substâncias controladas sob a regulamentação SVS/MS 344/1998^{8,9}.

Em relação à farmacocinética, o celecoxibe atinge sua concentração plasmática máxima (C_{max}) 2 a 4 horas após a administração, e sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 11 horas. Notavelmente, foi demonstrado que o fluconazol e o lítio causam interações significativas, enquanto o cetoconazol e o metotrexato não causam. Além disso, a biodisponibilidade do celecoxibe pode aumentar em até 100% com a ingestão de alimentos^{3,5,10-12}.

Para oferecer outra opção genérica no mercado, a Eurofarma apoiou um estudo de bioequivalência que comparou a biodisponibilidade de dois produtos de celecoxibe em cápsulas duras de 200 mg.

MÉTODOS

A pesquisa foi planejada como um estudo randomizado 2x2 (duas sequências e dois períodos), cruzado, comparativo de dois fármacos, ambos em cápsulas duras: Celebra® e Celecoxibe Eurofarma. O celecoxibe disponível comercialmente (Celebra® 200 mg dos Laboratórios Pfizer Ltda., Brasil) e o celecoxibe genérico de 200 mg da Eurofarma, Brasil, foram usados no estudo. Todos os voluntários saudáveis elegíveis do sexo masculino e feminino receberam por via oral uma dose única de cada fármaco em jejum, com os tratamentos administrados em etapas alternadas. Após os dois períodos planejados, cada fármaco foi administrado em dose única com água fresca aproximadamente às 7h da manhã, e os indivíduos permaneceram no local clínico desde a noite anterior até 25 horas após a administração. Houve um período de *washout* de sete dias entre a administração de cada um dos dois fármacos.

As etapas clínica e estatística do estudo foram realizadas na UNIFAG - Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia / Universidade São Francisco, em Bragança Paulista, e a etapa analítica foi realizada no Centro de Bioequivalência Magabi, em São Paulo, Brasil.

A pesquisa foi realizada de acordo com as práticas clínicas, laboratoriais e estatísticas apropriadas, em conformidade com as normas

brasileiras que regem pesquisas em seres humanos, os quais forneceram o consentimento informado. Além disso, essa pesquisa foi conduzida de acordo com as Boas Práticas Clínicas, Boas Práticas Laboratoriais, Declaração de Helsinque e diretrizes de bioequivalência da ANVISA.

Sessenta participantes elegíveis de ambos os sexos foram incluídos, atendendo aos critérios de idade entre 18 e 50 anos, serem não fumantes ou ex-fumantes que se abstiveram por mais de um ano, peso de 50 kg ou mais, com um índice de massa corporal (IMC) entre 20 e 27 kg/m² e teste negativo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) em testes sorológicos. Outros critérios de inclusão foram: valores de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas dentro da faixa normal; urinálise normal e níveis séricos de creatinina, ureia, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas, glicose em jejum e colesterol; e nenhuma evidência de infecções pelos vírus da hepatite B ou C.

Os critérios de exclusão primários foram: reação alérgica anterior ao celecoxibe ou a fármacos relacionados; qualquer indicação de disfunção orgânica; histórico de doença gastrointestinal, hepática, renal, cardiovascular, pulmonar, neurológica, psiquiátrica ou hematológica, diabetes ou glaucoma; e histórico de uso de fármacos psicotrópicos ou consumo de mais de duas unidades de álcool por dia (equivalente a um copo de cerveja ou vinho ou uma dose de destilado). Outros critérios de exclusão foram o uso recente de substâncias metabolizadas pelo citocromo P-450 microsossomal hepático nos 30 dias anteriores ao estudo, participação em estudo clínico nos últimos seis meses, doação de sangue recente (menos de três meses) ou ausência de acesso venoso adequado.

Formulações do estudo

A cápsula dura de celecoxibe de 200 mg, que foi submetida aos testes, foi fabricada pela Eurofarma Laboratórios S/A. O medicamento de referência usado no estudo foi o Celebra® (cápsula dura de celecoxibe 200 mg), comercializado no Brasil pelos Laboratórios Pfizer Ltda.

Participantes do estudo

Os participantes foram selecionados com base em critérios predefinidos e receberam informações abrangentes sobre o processo de seleção. Ao concordar voluntariamente em participar do estudo, cada sujeito assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Francisco, bem como o protocolo do estudo.

O presente estudo foi um ensaio confirmatório que teve como objetivo rejeitar as hipóteses nulas de desigualdade. O poder estatístico de um ensaio de bioequivalência é a probabilidade de rejeitar corretamente a hipótese nula quando a hipótese alternativa de equivalência é verdadeira. Essa probabilidade é derivada com base em valores fixos de todos os parâmetros de entrada, particularmente os valores assumidos para a relação log(T/R) e o coeficiente de variabilidade (CV). O tamanho da amostra do estudo foi determinado levando-se em conta o coeficiente de variação de um estudo anterior realizado pelo centro de pesquisa, bem como possíveis desistências, a fim de obter um poder estatístico mínimo de 80%.

Inicialmente, com base nos critérios de inclusão e exclusão especificados no protocolo, 60 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino foram selecionados e randomizados. No entanto, devido a

razões relacionadas aos critérios de exclusão e às desistências, o estudo foi concluído por apenas 53 voluntários.

Desenho do estudo

O estudo monocêntrico de biodisponibilidade foi um ensaio randomizado cruzado (*crossover* 2x2) de dose única realizado com indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino e feminino em condições de jejum. O estudo comparou os efeitos de duas formulações de cápsulas duras de celecoxibe de 200 mg: um fármaco de teste classificado como T e um fármaco de referência classificado como R. O estudo seguiu um desenho balanceado com dois tratamentos e duas sequências, RT e TR, foi aberto e cada grupo sexual (masculino e feminino) foi alocado em 50% nas sequências TR (teste de referência) e RT (teste de referência).

Os participantes foram alocados aleatoriamente em uma das duas sequências de tratamento (RT ou TR) em um desenho cruzado com um período de *washout* suficiente para evitar qualquer resíduo da concentração plasmática do fármaco da ingestão anterior.

Administração de fármacos

Os fármacos de teste e de referência foram administrados pela manhã (por volta das 7h00), após um jejum de oito horas. O estudo foi conduzido em condições de jejum, conforme exigido pela ANVISA¹³, e de acordo com as diretrizes de uso na bula do fármaco de referência.

Durante cada período de confinamento, foi administrada aos participantes uma dose oral única de uma cápsula de celecoxibe de 200 mg com 200 mL de água em temperatura ambiente. O fármaco foi consumido em sua forma completa, sem qualquer manipulação ou adição.

Amostragem de sangue

As amostras de sangue dos participantes foram coletadas em 21 momentos: antes do tratamento (-01h; basal) e às 0h30, 1h30, 2h00, 2h20, 2h40, 3h00, 3h20, 3h40, 4h00, 4h20, 4h40, 5h00, 5h30, 6h00, 8h00, 12h00, 24h00, 36h00 e 48h00 após o tratamento. Os participantes foram mantidos na unidade clínica por 36 horas.

Processamento de amostras biológicas

Imediatamente após a coleta, as amostras de sangue foram submetidas à centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos. Em seguida, pelo menos 2 mL de plasma foram separados e armazenados em um recipiente adequadamente rotulado a -20°C.

Quantificação de celecoxibe no plasma humano

Validação do método

O método bioanalítico, que usou o SC-58125 como padrão interno, foi submetido à validação completa para quantificar o celecoxibe em plasma humano. O SC-58125 é um análogo do celecoxibe com uma substituição de fluoreto-fenil para a terminação metil-fenil. As amostras de plasma heparinizado foram preparadas de acordo com os critérios de aceitação para testes de seletividade, curva de calibração, precisão, exatidão, efeito residual, efeito matriz e estabilidade tanto na solução quanto na matriz biológica, cujos parâmetros estão resumidos na tabela 1. O procedimento envolveu a extração da amostra por meio de precipitação de proteína e cromatografia líquida

Tabela 1. Resumo do método bioanalítico

Analito	Celecoxibe
Padrão interno	SC-58125
Matriz biológica	Plasma humano
Anticoagulante	Heparina
Linearidade	5,00 ng/mL a 1000,00 ng/mL
Equação da curva	$y = a + bx [1/x^2]$
Limite inferior de quantificação (LLQ)	5,00 ng/mL
Controle de baixa qualidade (LQC)	15,00 ng/mL
Controle de qualidade médio (MQC)	400,00 ng/mL
Controle de alta qualidade (HQC)	800,00 ng/mL
Tempo de estabilidade pós-processamento	158 horas
Ciclos de congelamento/descongelamento	3 ciclos
Tempo de estabilidade de curto prazo	16 horas
Tempo de estabilidade a longo prazo	94 dias

da, que foi então analisada por espectrometria de massa no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM).

As amostras foram armazenadas a 6°C no amostrador. O volume de injeção foi de 20 µL, e o analito e o padrão interno tiveram tempos de retenção de $1,50 \pm 0,23$ min e $1,40 \pm 0,21$ min, respectivamente. O tempo total de execução foi de 2,20 minutos.

O método apresentou uma relação linear dentro da faixa de concentração de 5,00 ng/mL a 1.000,00 ng/mL, com base na equação $y = a + bx [1/x^2]$. Neste caso, “y” indica a resposta, “x” representa a concentração do analito e “ $1/x^2$ ” representa o peso escolhido que produziu a menor soma de erros relativos obtidos pela comparação dos valores da equação da curva com os valores nominais dos padrões de calibração, de acordo com as exigências regulatórias¹⁴.

O método foi estabelecido com um Limite Inferior de Quantificação (LLQ) de 5,0 ng/mL, e foram usadas amostras de controle de qualidade de validadas a 15,00 ng/mL, 400,00 ng/mL e 800,00 ng/mL.

Estabilidade

Os testes de estabilidade foram realizados em amostras de plasma em concentrações de 15,00 ng/mL e 800,00 ng/mL, satisfazendo os critérios de aceitação. As amostras foram submetidas a testes de estabilidade de curto prazo após 16 horas em temperatura ambiente antes do processamento, testes de estabilidade pós-processamento 158 horas após a extração, 3 ciclos de congelamento e descongelamento e testes de longo prazo por 94 dias a -20°C.

O estudo constatou que as amostras de solução primária e de trabalho do analito e do padrão interno permaneceram inalteradas por pelo menos 253 dias, sem nenhuma degradação significativa (maior ou igual a 10% de suas respostas comparadas às respostas de soluções recém-preparadas), mesmo quando armazenadas sobre a bancada por um mínimo de 18 horas¹⁴.

Soluções padrão e reagentes

Os materiais usados consistiram em água ultrapura obtida por meio de um aparelho de purificação Millipore, metanol de grau HPLC (Carlo Erba), acetonitrila de grau HPLC (Carlo Erba) e ácido fórmico 88% de grau analítico (J.T. Baker).

Os padrões de referência do celecoxibe da *United States Pharmacopeia* (USP/EUA) foram usados como analito, enquanto o SC-58125 da Sigma-Aldrich (EUA) foi usado como padrão interno para preparar as soluções primárias em metanol/água (75:25, v/v).

Quantificação de compostos em amostras biológicas

Os compostos foram extraídos de amostras de plasma obtidas de seres humanos e quantificados por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS). O espectrômetro API 5500 QTrap da *Sciex/Applied Biosystems*, equipado com uma fonte de ionização por *electrospray* carregada positivamente (ESP+), foi usado tanto para detectar o analito e quanto o padrão interno via MRM, com transições m/z de 328,1>362,0 e 385,1>365,0, respectivamente.

Softwares utilizados

O software Analyst versão 1.5.2 foi usado para a determinação das concentrações da amostra durante a fase analítica. O *Phoenix WinNonlinTM* e o *Microsoft Excel* foram usados para realizar as análises estatísticas.

Parâmetros farmacocinéticos

Um intervalo de confiança de 90% foi calculado para a distinção entre os valores médios das informações transformadas em log dos fármacos de referência e de teste para os parâmetros AUC_{0-t} (área sob a curva de concentração ao longo do tempo) e C_{max} (concentração máxima). Para serem consideradas estatisticamente bioequivalentes, essas faixas devem estar dentro dos limites de 80% a 125%, conforme descrito pelos regulamentos.

RESULTADOS

O estudo foi concluído com 53 participantes adultos saudáveis (25 mulheres e 28 homens) com idade entre 18 e 50 anos e índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 29,9 kg/m². Todos os participantes atenderam aos critérios de inclusão e exclusão especificados no protocolo.

Farmacocinética e análise estatística

Os parâmetros farmacocinéticos, incluindo C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$, foram determinados usando o software *Phoenix WinNonlinTM* e o *Microsoft Excel*.

Os parâmetros farmacocinéticos estão apresentados na tabela 2. As curvas farmacocinéticas são mostradas na figura 1 e representam a concentração plasmática dos fármacos ao longo do tempo.

A concentração máxima média (C_{max}) do medicamento de referência Celebra® foi de 378,022 ng/mL, a qual foi atingida em 3,2 horas. O medicamento teste celecoxibe apresentou uma C_{max} de 397,265 ng/mL, que foi atingida em 3,3 horas.

Análise de tolerabilidade e segurança

Quarenta e três eventos adversos foram relatados desde o confinamento até o final do período do estudo. Entre esses casos, 12 possivelmente foram relacionados ao fármaco estudado, 29 provavelmente não foram relacionados e 29 foram considerados não relacionados ao fármaco estudado. Além disso, todos os eventos adversos observados foram leves, e nenhum evento adverso grave foi relatado.

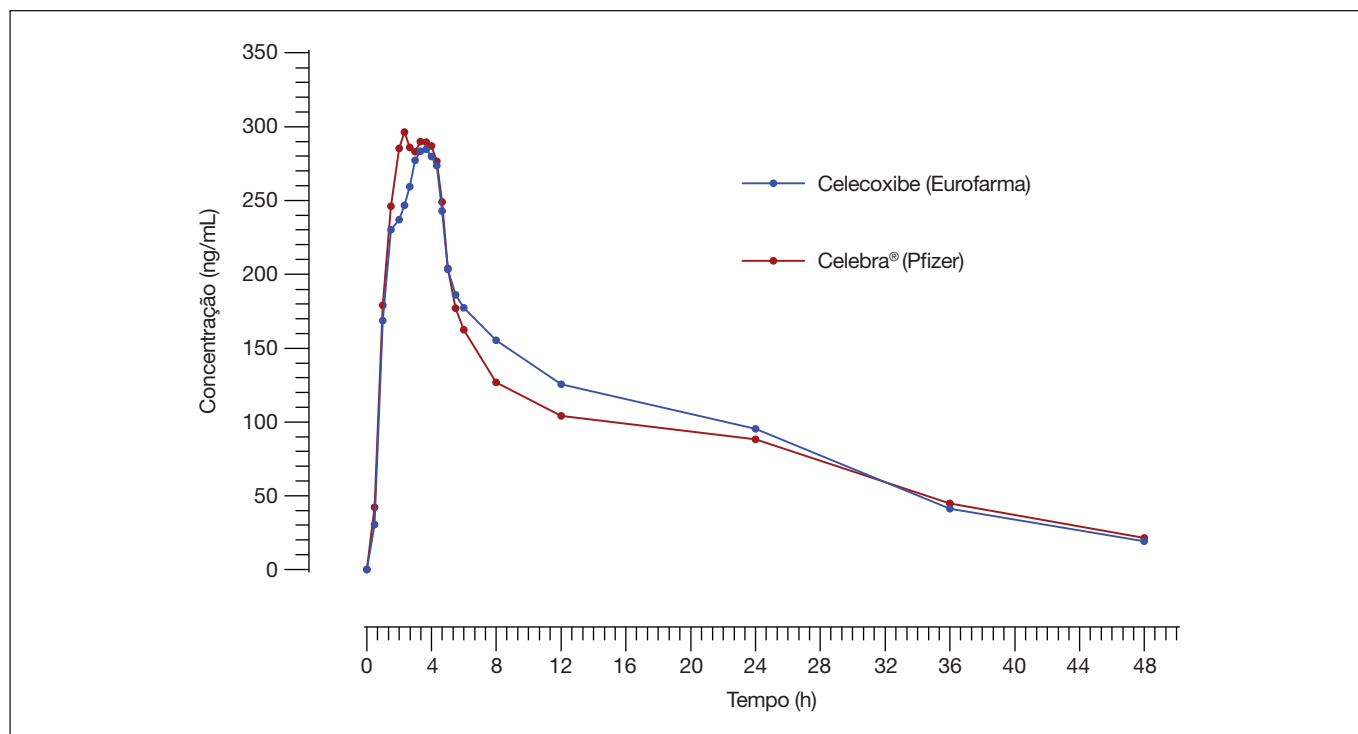


Figura 1. Concentração plasmática dos fármacos ao longo do tempo.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos (n=53)

Parâmetros	Média Geométrica		CV % intra-sujeito	Razão T/R (%)	IC (90%)	Poder % (TOST)	Valor de p (efeito de sequência)
	Teste	Referência					
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	367,3137	334,4479	35,16	109,83	98,26 – 122,75	95,09	0,9981
ASC_{0-t} (ng.h.mL ⁻¹)	4448,6700	42209093	15,37	105,40	100,27 – 110,78	100,00	0,9751
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h.mL ⁻¹)	4859,4909	4701,5008	19,77	103,36	96,87 – 110,29	99,99	0,7545

Onze dos 12 eventos adversos possivelmente associados ao fármaco pesquisado foram pequenas alterações em exames laboratoriais (hemograma), e um evento de amigdalite também foi possivelmente relacionado ao fármaco. Todos esses eventos adversos estavam previstos na bula do fármaco Celebra®.

Além disso, houve pequenas alterações laboratoriais (urina e proteína total), um evento gastrointestinal viral e um evento de desconforto que foram considerados não relacionados ao fármaco estudado.

DISCUSSÃO

De acordo com pesquisas, a coadministração de celecoxibe com alimentos aumenta a biodisponibilidade do fármaco^{11,12}. A literatura prévia apoia a recomendação da Agência Brasileira de realizar estudos de bioequivalência em condições de jejum, como foi feito no presente estudo, para evitar a interferência da ingestão de alimentos nas concentrações plasmáticas¹³.

O número planejado, selecionado e incluído de indivíduos foi de 60 participantes saudáveis de ambos os sexos masculino e feminino, dos quais 53 completaram o estudo. Esse tamanho amostral é consistente com outros estudos publicados nessa área¹⁵.

O estudo foi bem desenhado e executado, resultando na aquisição dos parâmetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$. Os valores do intervalo de confiança de 90% para a razão entre as médias geométricas dos produtos de teste e de referência estão dentro do limite aceitável (80-125%), conforme prescrito pela legislação brasileira.

Ambas as formulações foram bem toleradas durante todo o estudo e nenhum evento adverso grave foi relatado, o que indica um perfil de segurança adequado, conforme relatado em estudos anteriores^{16,17}. Levando em conta as preocupações das agências reguladoras em relação à segurança cardiovascular associada ao celecoxibe e às advertências incluídas na bula do fármaco de referência sobre os efeitos cardiovasculares, e considerando que nenhum evento adverso relacionado a efeitos cardiovasculares foi identificado no estudo, pode-se concluir que a dosagem administrada foi adequada e não representou nenhum risco à saúde e à segurança dos participantes do estudo⁴. Portanto, o medicamento testado serve como uma alternativa segura ao medicamento de referência.

O período de *washout* de sete dias foi adequado, pois nenhuma amostra de coleta de base de qualquer um dos indivíduos no segundo período apresentou uma concentração acima do LLQ. A faixa de concentração selecionada para a curva de calibração durante a fase analítica foi considerada adequada, pois não foi necessária a diluição

de amostra e apenas um pequeno número de amostras apresentou concentrações abaixo do LLQ.

A técnica analítica escolhida foi descrita anteriormente na literatura^{18,19}. Conforme relatado anteriormente, o estudo usou LC-MS/MS como método analítico para quantificar os níveis de celecoxibe em amostras de plasma humano. Para cumprir a legislação brasileira, a quantificação foi realizada na forma inalterada do celecoxibe²⁰.

Tanto o fármaco de referência quanto o fármaco de teste apresentaram uma concentração plasmática máxima C_{max} de 378,022 ng/mL e 397,265 ng/mL, e um T_{max} de 3,2 e 3,3 horas, respectivamente, consistentes com os encontrados na literatura^{19,21}.

Estudos demonstraram que a incorporação de medicamentos genéricos no tratamento de inflamação, dor e artrite pode melhorar a adesão do paciente. A importância dos fármacos genéricos em sistemas de saúde centralizados, como o Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, é mantida por meio de esforços liderados pelo governo para negociar contratos de fornecimento de longo prazo com empresas farmacêuticas. Essa abordagem resulta em custos mais baixos em comparação com os produtos de marca e promove a concorrência entre vários participantes do mercado, incluindo profissionais do setor e distribuidores.

Promover o uso de fármacos genéricos na prática clínica é uma solução prática para diminuir as despesas com a saúde sem afetar a qualidade do tratamento. Essa abordagem é especialmente vantajosa, pois os estudos de bioequivalência validaram a intercambialidade entre os fármacos genérico e o de referência.

CONCLUSÃO

A adoção de uma opção de medicamento alternativo é crucial para oferecer uma solução econômica aos pacientes e a outras partes interessadas. A bioequivalência de várias formulações foi estabelecida por meio da taxa e extensão de absorção e atende aos critérios da autoridade regulatória brasileira (IC 90% dentro de 80%-125%).

O estudo demonstrou a bioequivalência entre a formulação de teste do celecoxibe em cápsula dura de 200 mg, fabricada pela Eurofarma Laboratórios S/A, e a formulação de referência Celebra®, comercializada pela Pfizer. Consequentemente, elas podem ser consideradas intercambiáveis.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Simone Schramm

Coleta de Dados, Validação

Vinicius Rezende

Redação – Revisão e Edição

Carlos Sverdlhoff

Redação – Preparação do original, Supervisão

Camila Aihara

Gerenciamento do Projeto

Marcia Antonio

Coleta de Dados, Gerenciamento do Projeto

Anne Silveira

Coleta de Dados, Gerenciamento do Projeto

REFERÊNCIAS

1. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE 1.170, de 19 de abril de 2006. Guia para Provas de Biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. 2006
2. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. Resolução - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos. 2022.
3. Gong L, Thorn CF, Bertagnolli MM, Grosser T, Altman RB, Klein TE. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(4):310-8.
4. Ltda. ML. Celebra® (celecoxibe). Bula do medicamento. Responsável Técnica Márcia Yoshie Hacimoto CRF/RJ nº 13.349. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=celebra>. Acesso em 05/09/2022. 2021.
5. Brunton LLCBKB. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. McGraw-Hill; 2012. 2112 p.
6. Food And Drug Administration. CDER Statement: FDA Approves Labeling Supplement for Celebrex (celecoxib) 2018. [Available from: HYPERLINK "https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/cder-statement-fda-approves-labeling-supplement-celebrex-celecoxib#:~:text=The%2520U.S.%2520Food%2520and%2520Drug,similar%2520to%2520moderate%2520doses%2520of%2520of" https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/cder-statement-fda-approves-labeling-supplement-celebrex-celecoxib#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug,similar%20to%20moderate%20doses%20of.
7. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolksi KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29.
8. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da enzima COX-2: risco de eventos cardiovasculares. 2006 [Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=28&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-ufarm-n-4-de-9-de-novembro-de-2006&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_assetEntryId=401066&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_type=content.
9. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil 2022 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/lista-substancias>.
10. Pal A, Shenoy S, Gautam A, Munjal S, Niu J, Gopalakrishnan M, Gobburu J. Pharmacokinetics of DFN-15, a novel oral solution of celecoxib, versus celecoxib 400-mg capsules: a randomized crossover study in fasting healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2017;37(10):937-46.
11. Encina G, Encabo M, Escriche M, Lahjou M, Sicard E, Smith K, Gascon N, Plata-Salamán C, Videla S. The effect of food on tramadol and celecoxib bioavailability following oral administration of co-crystal of tramadol-celecoxib (CTC): a randomised, open-label, single-dose, crossover study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2018;38(9):819-27.
12. Lyng E, Havenaar R, Shastri P, Hetsco L, Vick A, Sagartz J. Increased bioavailability of celecoxib under fed versus fasted conditions is determined by postprandial bile secretion as demonstrated in a dynamic gastrointestinal model. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(8):1334-9.
13. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista 1 – Forma de administração (formas farmacêuticas de liberação imediata). Resolução - RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. atualizada em 31/03/2022. 2022 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regularizacao/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/listas>.
14. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC 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. 2012.
15. Chung I, Oh J, Lee S, Jang JJ, Lee Y, Chung JY. A post hoc analysis of intra-subject coefficients of variation in pharmacokinetic measures to calculate optimal sample sizes for bioequivalence studies. *Transl Clin Pharmacol*. 2018;26(1):6-9.
16. Kim HS, Choi WH, Kim BY, Kim SS, Lee SI, Kim SH, Choi SJ, Kim GT, Hur JW, Lee MS, Kim YS, Hong SJ. Comparison of the efficacy and safety of CELBESTA® versus CELEBREX® in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, double-blind, double-dummy, active-controlled, randomized, parallel-group, non-inferiority phase 4 clinical trial. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520931323.
17. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD004233.
18. Park MS, Shim WS, Yim SV, Lee KT. Development of simple and rapid LC-MS/MS method for determination of celecoxib in human plasma and its application to bioequivalence study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012;902:137-41.
19. Ju SY, Chen SY, Tzeng HK, Chen SW, Guo GT, Juan CH, Syu JT, Yeh YH, Chang WK. Bioequivalence evaluation of two formulations of celecoxib 200 mg capsules in healthy volunteers by using a validated LC/MS/MS method. *Int J Bioanal Methods Bioequival Stud*. 2017;2(2):34-40.
20. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista 2 - Análito para Estabelecimento da Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Resolução - RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. atualizada em 31/03/2022. 2022 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regularizacao/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/listas>.
21. Liu R, Gong C, Tao L, Yang W, Zheng X, Ma P, Ding L. Influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its two main metabolites in healthy Chinese subjects. *Eur J Pharm Sci*. 2015;79:13-9.