



# Dados de Estabilidade em Uso de HERZUMA

Estabilidade físico-química e biológica em uso do biossimilar de trastuzumabe,  
mediante preparação para infusão intravenosa



**BIOMM**



# Por que a estabilidade em uso é importante?

A estabilidade em uso é uma ferramenta importante para avaliar a qualidade de fármacos que podem variar ao longo do tempo sob a influência de diversos fatores.<sup>1</sup>

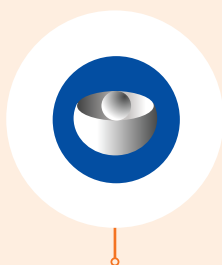


- Agências reguladoras definem a finalidade e a importância da estabilidade em uso conforme segue:



ANVISA<sup>1</sup>

• Refere-se à avaliação da manutenção da qualidade, segurança e eficácia do produto em situações reais de uso (ex: reconstituição, diluição, infusão, retirada de produto das embalagens multidosas), simulando as condições de conservação do produto pelo período de tempo recomendado pelo fabricante.



EMA<sup>2</sup>

• A estabilidade em uso estabelece o período de tempo **durante o qual um medicamento pode ser utilizado** enquanto mantém sua qualidade **dentro de uma especificação aceita, após a abertura do recipiente.**



US FDA<sup>3</sup>

• A finalidade do teste de estabilidade em uso é **estabelecer condições de armazenamento em longo prazo e fornecer evidência sobre o efeito de diversas condições ambientais sobre a qualidade** do fármaco e do medicamento.

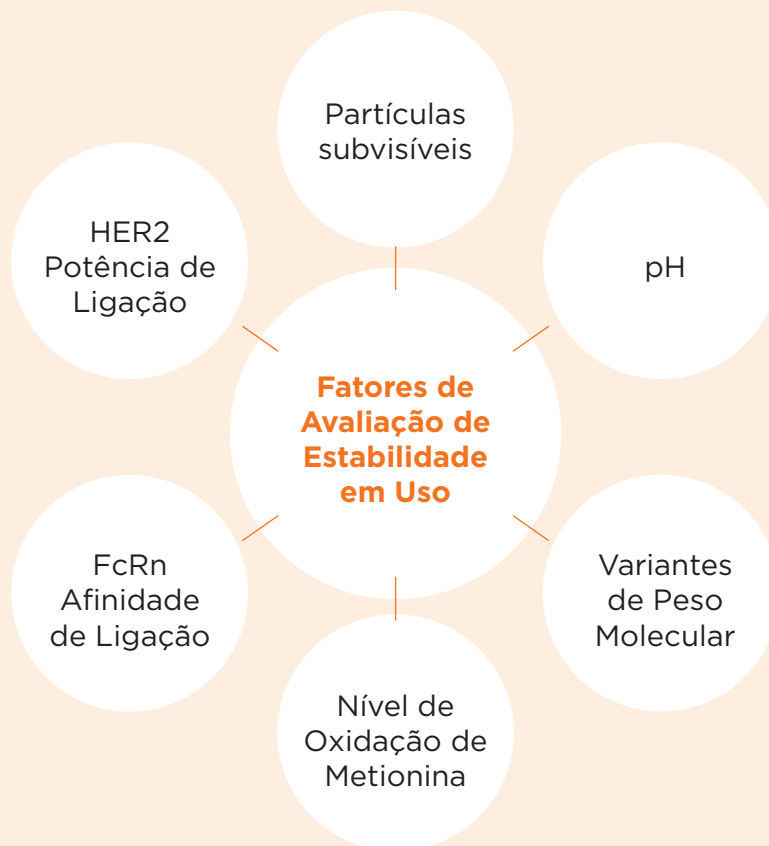


WHO<sup>4</sup>

• A finalidade do teste de estabilidade em uso é **fornecer informações para a rotulagem sobre a preparação, condições de armazenamento e período de uso** de produtos multidosos após a abertura, reconstituição ou diluição de uma solução.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA, Agência Europeia de Medicamentos; US FDA, United States Food and Drug Administration; WHO, Organização Mundial de Saúde.

**Herzuma foi testado para demonstrar sua estabilidade estendida**, através de seis fatores de avaliação, sob diferentes formulações e condições de diluição exigidas para a infusão intravenosa.<sup>5</sup>



**Estabilidade em uso de Herzuma foi sustentada em todos os fatores de diluição e em bolsas de infusão de PP/PVC.<sup>5</sup>**

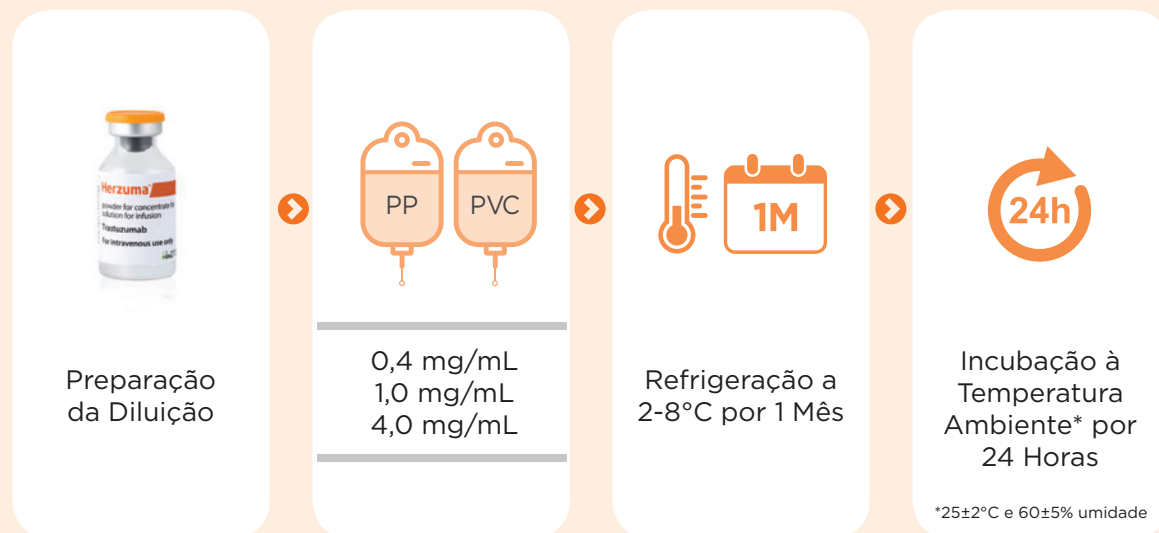
FcRn, receptor de Fc neonatal; HER2, receptor do fator de crescimento dérmico humano 2; PP, polipropileno; PVC, policloreto de vinila.

# TESTE DE ESTABILIDADE EM USO:

Como é comprovada a estabilidade físico-química e biológica de Herzuma? <sup>5</sup>

## Desenho do Estudo

- Herzuma dentro do último mês de seus 48 meses de vida útil foi utilizado para estimular condições de administração subótimas.
- Diluições de Herzuma de 0,4, 1,0 e 4,0 mg/ml foram preparadas em solução salina a 0,9% em bolsas de infusão de PP ou PVC.
- Amostras foram incubadas em temperatura ambiente por 24 horas após refrigeração a 2-8°C por 1 mês.



PP, polipropileno; PVC, 4 Cloreto de Polivinilo; FcRn, Receptor Fc neonatal; HER2, Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2.

# 1 A análise físico-química demonstrou que a estabilidade em uso de Herzuma para infusão intravenosa não foi afetada.<sup>5</sup>

## Partículas Subvisíveis

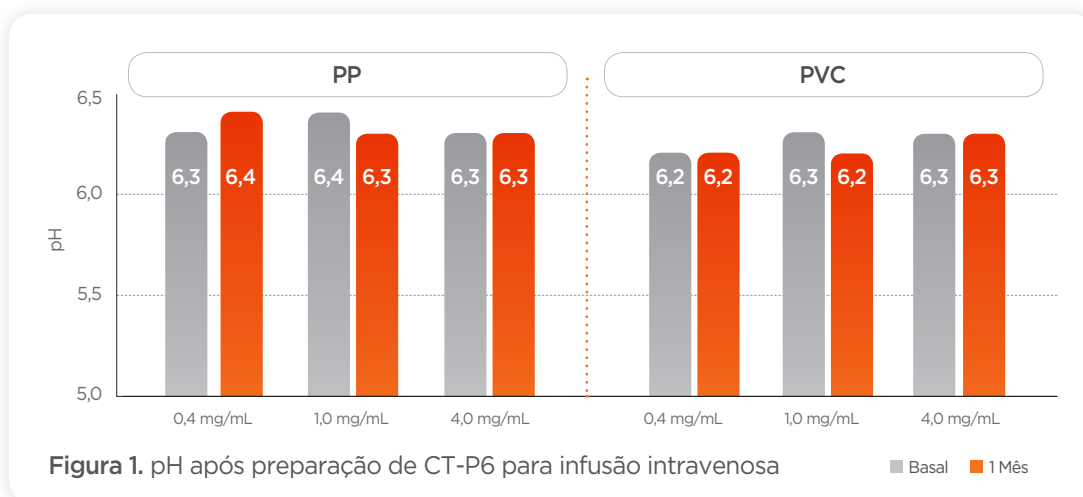
- Não foi observada nenhuma tendência clara de mudanças em presença de partículas subvisíveis nem houve efeito do material da bolsa de infusão ou da concentração de proteína (Tabela 1).

**Tabela 1.** Presença de partículas subvisíveis após preparação de Herzuma para infusão intravenosa

Conc. de Proteína (mg/ml)	Material da Bolsa de Infusão	Partículas Subvisíveis por ml							
		Condição Inicial				1 Mês			
		≥10 µm		≥25 µm		≥ 10 µm		≥ 25 µm	
		LO	MFI	LO	MFI	LO	MFI	LO	MFI
0,4	PP	9	5	0	2	1	11	0	0
1,0		2	20	0	0	3	7	0	0
4,0		10	21	1	2	6	23	0	0
0,4	PVC	2	16	0	3	0	3	0	0
1,0		6	10	0	0	0	3	0	2
4,0		2	51	0	8	1	13	0	0

## pH

- O pH de Herzuma nas bolsas de infusão variou entre 6,2-6,4 e foi estável por até um mês (Figura 1).



**Figura 1.** pH após preparação de CT-P6 para infusão intravenosa

■ Basal ■ 1 Mês

PP, polipropileno; PVC, cloreto de polivinila; LO: obscurecimento da luz, MFI: microfilmagem

# 2

## As proporções de variantes de peso molecular de Herzuma permaneceram estáveis sob as condições em uso.<sup>5</sup>

### Cromatografia por Exclusão de Tamanho (SEC)

- Os resultados da análise SEC-HPLC não revelaram nenhuma alteração nos variantes HMW (agregado solúvel) ou LMW (produto fragmentado) de Herzuma em bolsas de PP ou PVC armazenadas a 2-8°C por um mês (Figura 2).

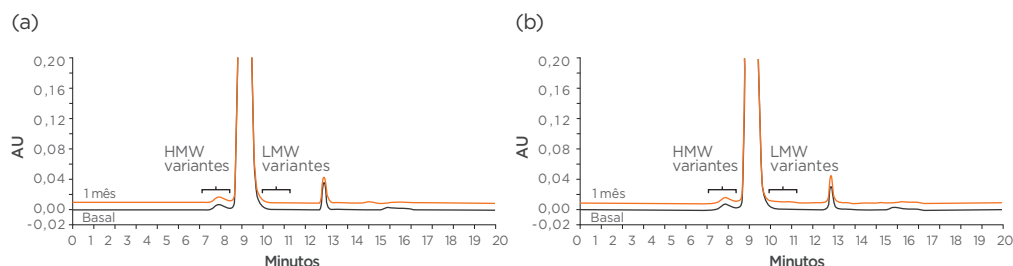


Figura 2. Sobreposição representativa de SEC de Herzuma diluído a 1 mg/ml em solução salina a 0,9% em bolsas de infusão de (a) PP ou (b) PVC

### Eletroforese Capilar em Dodecil Sulfato de Sódio (CE-SDS)

- A proporção de proteína intacta por NR CE-SDS e a soma dos teores de cadeia pesada e leve por R CE-SDS também foi estável em ambos os tipos de bolsas de infusão, após um mês a 2-8°C (Figura 3).

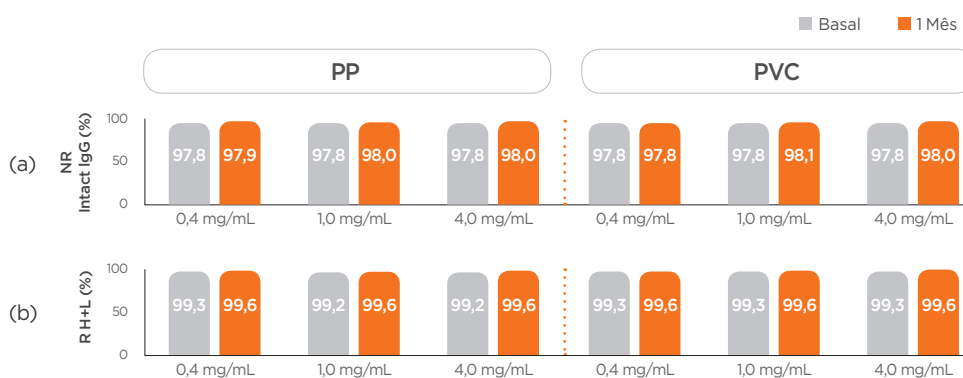


Figura 3. Análise de eletroforese capilar em dodecil sulfato de sódio não redutora e redutora seguido de preparação de Herzuma para infusão intravenosa

SEC-HPLC, cromatografia líquida de alto desempenho por exclusão de tamanho; HMW, alto peso molecular; LMW, baixo peso molecular; PP, polipropileno; PVC, cloreto de polivinila; AU, unidades de absorvência; NR, não reativo; R, reativo; IgG, imunoglobulina G; H, cadeia pesada; L, cadeia leve.

# 3 Não houveram alterações na estrutura do produto ao longo de tempo e a potência de Herzuma permaneceu estável.<sup>5</sup>

## Nível de Oxidação de Metionina

- O nível de oxidação de Herzuma permaneceu inalterado após um mês por mapeamento de peptídeo por LC/MS, independente do material da bolsa de infusão e da concentração de proteína (Tabela 2).

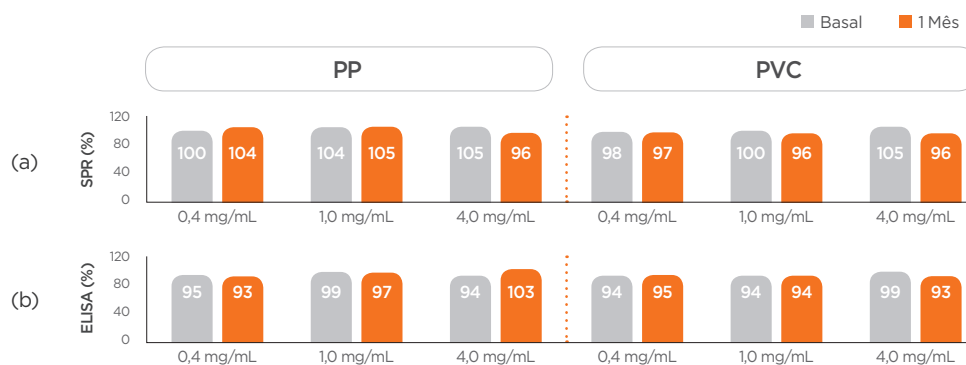
**Tabela 2.** Mapeamento de peptídeo por LC/MS da oxidação de HC-Met-107

Nível de Oxidação de HC-Met-107 (%)			
Conc. de Proteína (mg/ml)	Material da Bolsa de Infusão	Condição Inicial	1 Mês
0,4	PP	0,0	0,2
1,0		0,3	0,2
4,0		0,2	0,3
0,4	PVC	0,1	0,2
1,0		0,0	0,3
4,0		0,1	0,1

\*O nível de oxidação também foi testado para HC-Met 255/256 e 432/433, o qual também permaneceu inalterado.

## Afinidade de Ligação FcRn & HER2

- A afinidade de ligação a FcRn não foi diminuída ao longo do período de um mês em bolsas de infusão de PP e PVC e em todas as concentrações de Herzuma testadas (Figura 4a).
- A potência de Herzuma em relação à afinidade ligação a HER2 permaneceu estável por um mês, independente do material da bolsa de infusão e da concentração de proteína (Figura 4b)



**Figura 4.** (a) Análise da afinidade de ligação relativa de Herzuma a FcRn (b) Potência de ligação de HER 2 seguido de preparação de Herzuma para infusão intravenosa.



## MENSAGEM-CHAVE

A estabilidade em uso de Herzuma foi sustentada em todos os fatores de diluição e em ambas as bolsas de infusão PP/PVC após armazenamento refrigerado por um mês, seguido de 24h de exposição à temperatura ambiente.<sup>5</sup>



SERVICO DE INFORMAÇÕES BIOMM

0800-0572466

WWW.BIOMM.COM

### "INFORMAÇÕES RESUMIDAS DO PRODUTO"

**HERZUMA® (trastuzumabe).** **INDICAÇÕES:** HERZUMA® é indicado para tratamento de câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado. **CONTRAINDICAÇÕES:** HERZUMA® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** O perfil de segurança do HERZUMA® foi semelhante ao do produto de referência. Reações graves relacionadas à infusão de trastuzumabe incluem: dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária. Foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Pacientes tratados com HERZUMA® apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina. Se as antraciclina forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente. HERZUMA® e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático ou para o tratamento adjuvante. Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando trastuzumabe foi administrado após quimioterapia com antraciclina. Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com HERZUMA® concomitantemente com antraciclina deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. Ao administrar HERZUMA® a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico o mesmo deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de HERZUMA® deve ser usada. **Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.** Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. A lactação deve ser evitada durante a terapia com HERZUMA®. Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de HERZUMA®. A segurança e a eficácia de HERZUMA® em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas. A insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe e não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência hepática. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com HERZUMA® em humanos. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre HERZUMA® e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. As concentrações de paclitaxel e doxorubicina (e os seus principais metabólitos 6- $\alpha$  hidroxipaclitaxel, POH, e doxorubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorubicina. **REAÇÕES ADVERSAS:** nasofaringite, faringite, sinusite, rinite, infecção urinária, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, redução da contagem de células brancas sanguíneas/leucopenia, neutropenia, alteração do peso, perda do apetite, insônia, tontura, cefaleia, parestesia, hipostesia, disgeusia, lacrimação, conjuntivite, diminuição da fração de ejeção cardíaca, linfedema, dispneia, epistaxe, tosse, náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, dispesia, constipação, estomatite, eritema, rash, alopecia, síndrome da disestesia palmo plantar, artralgia, mialgia, astenia, fadiga, pirexia, toxicidade ungueal, entre outros. As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória, foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** É obrigatório avaliar o status HER2 antes de iniciar a terapia com HERZUMA®. **Câncer de mama:** Uso semanal: dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos. A dose semanal de manutenção recomendada de HERZUMA® é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Nos estudos clínicos o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes. **Câncer gástrico:** Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Duração do tratamento: Pacientes com câncer de mama metastático e pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com HERZUMA® até progressão da doença. Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recidiva da doença. Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa. Antes de aberto, HERZUMA® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação. A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8°C. Se for utilizada água estéril para injeção para reconstituir o conteúdo do frasco-ampola de 440 mg, a solução deve ser utilizada imediatamente e qualquer porção não utilizada descartada. A solução reconstituída não deve ser congelada. **APRESENTAÇÕES:** HERZUMA® 440 mg: um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa, acompanhado de um frasco com 20 ml de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção). 150 mg: um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado para solução injetável para infusão via intravenosa. **USO ADULTO. INFUSÃO VIA INTRAVENOSA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS: 1.9216.0002. Farm. Resp. Sung Ah Wang - CRF - SP nº 80563. Data de revisão: 24/06/2019. "Para maiores informações, consulte a bula completa do produto." SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VPS00**

HERZUMA® É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO TRASTUZUMABE OU A QUALQUER OUTRO EXCIPIENTE DA FÓRMULA. NÃO FORAM OBSERVADAS INTERAÇÕES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE HERZUMA® E A MEDICAÇÃO UTILIZADA CONCOMITANTEMENTE NOS ESTUDOS CLÍNICOS. TRASTUZUMABE PODE AUMENTAR A EXPOSIÇÃO GLOBAL DE UM METABÓLITO DA DOXORRUBICINA, A D7D; ENTRETANTO, A BIOATIVIDADE DO D7D E O IMPACTO CLÍNICO DO AUMENTO DESSE METABÓLITO NÃO SÃO CLAROS.

### Referências

1. ANVISA. Registro de Produtos Biológicos. Bases Legais e Guias – Coletânea. Resolução – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_55\\_2010\\_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618)
2. European. Medicines Agency. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003475.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf). Accessed Jun 2018.
3. U.S. Food and Drug Administration. Current FDA Thinking on Stability Practices for New Drug Products. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM301061.pdf>. Accessed Jun 2018.
4. World Health Organization. Annex 2. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19133en/s19133en.pdf>. Accessed Jun 2018.
5. Kim SJ, Lee JW, Kang HY, et al. BioDrugs. 10.1007/s40259-018-0314-1.



© Celltrion Healthcare Co., Ltd. 2019 HCHER-01 PB-0119/01

