

MONOFER[®]

(derisomaltose férrica)

Steincares Farmacêutica do Brasil Ltda.

Solução para infusão

100 mg/mL

Monofer[®]
derisomaltose férrica

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MONOFER[®]
(derisomaltose férrica)

APRESENTAÇÕES

Monofer[®] solução para infusão de 100 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL ou 10 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução de Monofer[®] contém 100 mg de ferro na forma de derisomaltose férrica.

Excipientes: água para injeção, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Monofer[®] é indicado para o tratamento da deficiência de ferro nas seguintes condições:

- Quando as preparações de ferro orais são ineficazes ou não podem ser usadas;
- Quando há uma necessidade clínica de administrar ferro rapidamente.

O diagnóstico deve ser baseado em exames laboratoriais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia do Monofer[®] foi estudada nas diferentes áreas terapêuticas que necessitam de ferro intravenoso para corrigir a deficiência de ferro. Os principais estudos são descritos em mais detalhes abaixo.

Anemia ferropriva não associada a doença renal crônica, relacionada a diferentes etiologias

O estudo P-Monofer-IDA-01 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado e multicêntrico, de não inferioridade, conduzido em 511 pacientes com anemia ferropriva randomizados a 2:1 para derisomaltose férrica (Monofer[®]) ou sacarose de ferro, sendo 90% dos pacientes recrutados do sexo feminino. O objetivo do estudo foi avaliar e comparar ambos os tratamentos e a habilidade de aumento de hemoglobina (Hb) em pacientes com anemia ferropriva, quando preparações orais são ineficazes ou não podem ser administradas. A dose cumulativa de Monofer[®] foi de 1000 (Hb \geq 10 g/dL para pacientes com peso $<$ 70 kg), 1500 (Hb \geq 10 g/dL, \geq 70 kg ou Hb $<$ 10 g/dL, $<$ 70 kg) ou 2000 mg (Hb $<$ 10 g/dL, \geq 70 kg), administrada em infusão de 1000 mg por mais de 15 minutos ou em injeção de 500 mg em 2 minutos. A dose cumulativa de sacarose de ferro foi calculada de acordo com Ganzoni e administrada na forma de infusões de 200 mg durante 30 min. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de pacientes com aumento de Hb \geq 2 g/dL em relação ao valor basal em qualquer momento entre a primeira e a quinta semana. Tanto a não inferioridade quanto a superioridade em favor do Monofer[®] foram confirmadas para o parâmetro de avaliação primário e um tempo menor para o aumento da Hb \geq 2 g/dL foi observado com o Monofer[®]. A superioridade também foi mostrada na subanálise pré-especificada de pacientes ginecológicas, das quais 81% sofriam de menorragia.

Em conclusão, através de uma resposta bioquímica mais rápida e maior, a administração de 1 ou 2 doses de Monofer[®] intravenoso foi mais eficaz do que a de sacarose de ferro intravenoso, assegurando uma melhoria rápida na concentração de Hb. Além disso, o Monofer[®] 1000 tem uma vantagem sobre a sacarose de ferro, exigindo menos administrações e, portanto, um período de tratamento mais curto.

O ensaio Ferwon IDA-03 foi um ensaio aberto, comparativo, randomizado, multicêntrico conduzido em 1.512 pacientes com IDA randomizado 2:1 para Monofer[®] administrado como uma dose única de 1000 mg infundido durante 20 minutos no início do estudo ou sacarose de ferro administrada como injeções intravenosas de 200 mg de acordo com o rótulo e repetida até uma dose cumulativa de 1000 mg. Os desfechos coprimários foram considerados como eventos de hipersensibilidade graves ou severo no início ou após a primeira dose de tratamento e alteração na Hb desde

o início até a semana 8. Não houve diferença significativa em reações de hipersensibilidade graves ou severas consideradas entre pacientes tratados com Monofer® e pacientes tratados com sacarose de ferro. Reações de hipersensibilidade severas foram relatadas em 3/989 (0,3%) pacientes no grupo Monofer® e em 2/495 (0,4%) pacientes no grupo de sacarose de ferro (diferença de risco -0,1%; IC 95%: -0,91; 0,71). Não houve diferença significativa no número de pacientes com eventos cardiovasculares (0,8% Monofer® versus 1,2% de sacarose de ferro), reação adversa ao medicamento (12,5% Monofer® versus 12,8% de sacarose de ferro) ou reação adversa grave (0,2% de Monofer® versus 0,4% de sacarose de ferro) entre o Monofer® e o grupo de sacarose de ferro. A não inferioridade foi demonstrada para mudança na Hb desde o início até a semana 8. A concentração média de Hb aumentou desde o início até a semana 8 em ambos os grupos (de 9,25 para 11,78 g/dl para Monofer® e de 9,17 para 11,71 g/dl para sacarose de ferro). Comparado com a sacarose de ferro, o Monofer® levou a um maior aumento na Hb desde o início até as semanas 1 e 2 ($p < 0,0001$). Em um subgrupo de 35 pacientes randomizados para Monofer®, foi realizada uma monitoração QT completa de ECG. Os resultados não demonstraram efeito do Monofer® nas durações do intervalo QT. Nenhum efeito clinicamente significativo do Monofer® na frequência cardíaca foi observado.

Os ensaios Phosphare (IDA-04 e IDA-05) foram ensaios concebidos de forma idêntica e conduzidos em paralelo. IDA-04 incluiu 123 pacientes IDA e IDA-05 incluiu 122 pacientes IDA randomizados para receber uma única infusão de 1000 mg de isomaltosídeo de ferro ou 2 infusões de 750 mg de carboximaltose férrica (FCM) administradas com 1 semana de intervalo. O desfecho primário foi a incidência de hipofosfatemia [definida como s-fosfato < 2 mg/dl] em qualquer tempo desde o início até o dia 35 em ambos os ensaios. Ambos os ensaios individualmente demonstraram uma frequência menor significativa de hipofosfatemia com Monofer® em comparação com FCM (7,9% vs 75,0%, $p < 0,0001$ IDA-04 e 8,1% vs 73,7%, $p < 0,0001$ IDA-05). Na análise de ambos os ensaios, a incidência de hipofosfatemia (< 2 mg/dl) foi de 74,4% em FCM versus 8,0% de Monofer®, $p < 0,0001$. A hipofosfatemia persistiu no dia 35 em 43,0% dos pacientes tratados com FCM em comparação com 0,9% dos pacientes tratados com Monofer® ($p < 0,0001$). Hipofosfatemia mais pronunciada (≤ 1 mg / dl) ocorreu em 11,3% dos pacientes tratados com FCM em comparação com nenhum paciente tratado com Monofer® ($p < 0,0001$). Comparado ao Monofer®, o FCM aumentou significativamente o FGF23 intacto e a fração urinária de excreção de fosfato e diminuiu significativamente as concentrações séricas de 1,25-(OH)₂ vitamina D e cálcio ionizado, que foi seguido por aumentos significativos no PTH que persistiram até o final do período do estudo no dia 35. Em pacientes tratados com FCM, essas mudanças na rede hormonal controlando a homeostase do fosfato foi associada a aumentos significativos na fosfatase alcalina e fosfatase alcalina óssea específica que persistiu até o final do período de estudo no dia 35. Tais mudanças não foram observadas com Monofer®. Nos ensaios, a hemoglobina aumentou mais por grama de ferro com Monofer® em comparação com FCM. As frequências de reações de hipersensibilidade graves ou severas foram de 0,8% no Monofer® e 1,7% no FCM.

Nefrologia

Doença renal crônica não dependente de diálise

O estudo P-Monofer-CKD-02 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado e multicêntrico de não inferioridade, conduzido em 351 pacientes com doença renal crônica (DRC) não dependente de diálise (NDD) com deficiência de ferro. Os pacientes randomizados a 2:1 para derisomaltose férrica (Monofer®) ou sulfato de ferro de via oral. O principal objetivo do estudo foi demonstrar que o tratamento com Monofer® intravenoso não era inferior ao tratamento com sulfato de ferro oral para anemia em pacientes com DRC-NDD, determinado com a capacidade de aumentar a concentração hemoglobina (Hb). O sulfato de ferro foi administrado na forma de 100 mg de ferro elementar por via oral duas vezes por dia (200 mg por dia) durante oito semanas. Os pacientes do grupo Monofer® foram igualmente randomizados para infusão de doses únicas máximas de 1000 mg ao longo de 15 minutos ou injeções em bolus de 500 mg ao longo de dois minutos. Uma fórmula de Ganzoni modificada foi usada para calcular a dose de ferro intravenoso. O parâmetro de avaliação primário foi a mudança nas concentrações de hemoglobina (Hb) do valor basal até a quarta semana. O tratamento com Monofer® não foi inferior ao sulfato de ferro na quarta semana ($p < 0,001$), bem como apresentou um aumento significativamente maior na concentração de Hb comparado ao tratamento com sulfato ferroso oral da terceira semana até o final do estudo na oitava semana ($p = 0,009$ na terceira semana). A resposta de Hb foi mais pronunciada com doses cumulativas de Monofer® ≥ 1000 mg ($p < 0,05$). Assim, a derisomaltose férrica (Monofer®) demonstrou superioridade ao sulfato de ferro em termos de sua capacidade de aumentar a Hb em relação ao valor basal, e apresentou um perfil de segurança comparável ao sulfato de ferro oral em indivíduos com DRC-NDD e anemia relacionada.

O estudo Ferwon CKD-04 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado e multicêntrico conduzido em 1538 pacientes com NDD-CKD com IDA randomizados 2:1 para Monofer® administrado como uma dose única de 1000 mg infundido ao longo de 20 minutos no início do estudo ou sacarose de ferro administrada como injeções IV de 200 mg de acordo com o rótulo e repetido até uma dose cumulativa de 1000 mg. Os desfechos coprimários foram considerados como eventos de hipersensibilidade graves ou severas no início ou após a primeira dose ou após a primeira dose de tratamento e mudança na Hb desde o início até a semana 8. Não houve diferença significativa nas reações de hipersensibilidade graves ou severas consideradas entre pacientes tratados com Monofer® e pacientes tratados com sacarose de ferro. Reações de hipersensibilidade graves foram relatadas em 3/1019 (0,3%) pacientes no

grupo Monofer[®] e em 0/506 pacientes no grupo de sacarose de ferro (risco diferença 0,29%; IC 95%: -0,19; 0,77). Houve significativamente menos pacientes nos grupos Monofer[®] com eventos adversos cardiovasculares em comparação com pacientes no grupo de sacarose de ferro (4,1% versus 6,9%, $p = 0,025$).

Houve uma baixa frequência de reações adversas aos medicamentos dos pacientes (4,7% versus 5,3%), e reações adversas graves (0,4% versus 0,2%) no grupo Monofer[®] e sacarose de ferro. A concentração média de Hb aumentou do início do estudo até a semana 8 em ambos os grupos (de 9,66 a 10,92 g/dl para Monofer[®] e de 9,71 a 10,89 g/dl para sacarose de ferro). A mudança na concentração de Hb desde o início até a semana 8 não foi inferior para Monofer[®] em comparação com a sacarose de ferro e em comparação com o tratamento com sacarose de ferro com Monofer[®] levaram a um aumento mais rápido da hemoglobina do início às semanas 1, 2 ($p < 0,0001$) e 4 ($p = 0,02$).

Doença renal crônica dependente de hemodiálise

O estudo P-Monofer-CKD-03 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado e multicêntrico de não inferioridade conduzido em 351 pacientes com doença renal crônica (DRC), em hemodiálise com deficiência de ferro. Os pacientes foram randomizados a 2:1 para derisomaltose férrica (Monofer[®]) ou sacarose de ferro. O principal objetivo do estudo foi demonstrar que o tratamento com Monofer[®] intravenoso não era inferior ao tratamento com sacarose de ferro intravenosa, determinada como a capacidade de manter a concentração de hemoglobina (Hb) entre 9,5-12,5 g/dL em pacientes com DRC em estágio 5 em terapia de diálise (DRC-5-D). Os pacientes do grupo do Monofer[®] foram igualmente randomizados a uma injeção única de 500 mg em bolus ou a 500 mg em doses fracionadas (100 mg + 200 mg + 200 mg). Os pacientes do grupo da sacarose de ferro foram tratados com 500 mg em doses fracionadas (100 mg + 200 mg + 200 mg). O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de pacientes com Hb na faixa de variação pretendida de 9,5-12,5 g/dL em seis semanas. O tratamento com Monofer[®] não foi inferior ao tratamento com sacarose de ferro na sexta semana. Ambos os tratamentos mostraram eficácia semelhante com mais de 82% dos pacientes com Hb na faixa de variação pretendida (não inferioridade, $p=0,01$). No entanto, houve um aumento estatisticamente significativo na concentração de s-ferritina desde o início até a semana 1, 2 e 4 no grupo tratado com Monofer[®] comparado ao grupo tratado com sacarose de ferro. Assim, derisomaltose férrica demonstrou não inferioridade em termos de manutenção de Hb e teve um perfil de segurança comparável ao da sacarose de ferro intravenosa em indivíduos com DRC-5-D.

Oncologia

Anemia relacionada ao câncer

O estudo P-Monofer-CIA-01 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado e multicêntrico de não inferioridade conduzido em 350 pacientes com câncer e anemia, randomizados a 2:1 para derisomaltose férrica (Monofer[®]) ou sulfato de ferro de via oral. O principal objetivo do estudo foi demonstrar que o tratamento com Monofer[®] intravenoso não era inferior ao tratamento com sulfato de ferro oral para anemia em pacientes com câncer, determinado como a capacidade de aumentar a concentração da hemoglobina (Hb). Os pacientes do grupo Monofer[®] foram randomizados para infusão de doses únicas máximas de 1000 mg ao longo de 15 minutos ou injeções em bolus de 500 mg ao longo de dois minutos. Uma fórmula de Ganzoni modificada foi usada para calcular a necessidade de ferro intravenoso. O sulfato de ferro foi administrado na forma de 100 mg de ferro elementar por via oral duas vezes por dia (200 mg por dia) durante 12 semanas. O parâmetro de avaliação primário foi a mudança nas concentrações de Hb do valor basal até a quarta semana. O tratamento com Monofer[®] não foi inferior ao sulfato ferroso na quarta semana ($p < 0,001$). Um início mais rápido da resposta de Hb foi observado com a infusão de Monofer[®] (teste de superioridade: $p=0,03$ na primeira semana) e um efeito sustentado na Hb em ambos os grupos de tratamento até a 24^a semana foi demonstrado.

Gastroenterologia

Doença inflamatória intestinal

O estudo P-Monofer-IBD-01 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado e multicêntrico de não inferioridade, conduzido em 338 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e anemia ferropriva, randomizados a 2:1 para derisomaltose férrica (Monofer[®]) ou sulfato de ferro. O principal objetivo do estudo foi demonstrar que o tratamento com Monofer[®] intravenoso não era inferior ao tratamento com sulfato ferroso, via oral, na diminuição da anemia ferropriva em pacientes com DII, sendo avaliada a capacidade de estimular o aumento da concentração de hemoglobina (Hb). Os pacientes do grupo Monofer[®] foram randomizados para infusão de doses únicas máximas de 1000 mg ao longo de 15 minutos ou injeções em bolus de 500 mg ao longo de dois minutos. Uma fórmula de Ganzoni modificada foi usada para calcular a necessidade de ferro intravenoso com uma concentração de Hb pretendida de apenas 13 g/dL, resultando em uma dose média de ferro de 884 mg de ferro elementar em comparação ao ferro de via oral administrado na forma de 100 mg de ferro elementar por via oral duas vezes ao dia por oito semanas (11.200 mg de ferro elementar por via oral no total). O parâmetro de avaliação primário foi a mudança nas concentrações de Hb do valor basal até a oitava semana. O presente estudo demonstrou, 8^a semana, um aumento na concentração de Hb de uma média de 9,64 g/dL basal para 12,23 g/dL em indivíduos tratados com Monofer[®] e um aumento de 9,61 g/dL basal até 12,59 g/dL em

indivíduos tratados com sulfato ferroso por via oral.

O sulfato de ferro demonstrou uma tendência a um aumento mais elevado desde a concentração basal até a 8ª semana neste estudo. Assim, a não inferioridade não poderia ser estatisticamente demonstrada no parâmetro de avaliação primário. No entanto, o presente estudo relatou que o tratamento com Monofer® foi seguro e eficaz no aumento da Hb (64% dos indivíduos tiveram um aumento de > 2 g/dL). Foi observado um maior aumento na concentração de Hb com doses mais altas de 1.000 mg ou mais sem comprometer a segurança. Assim, em indivíduos com DII, a relação dose-resposta observada com o Monofer® sugere que a demanda real do ferro intravenoso foi subestimada pela fórmula de Ganzoni modificada.

O ensaio foi prolongado por 12 meses em uma subpopulação de 35 pacientes (P-Monofer-IBD-01-Ext). 15 pacientes foram redosados uma única vez, 10 pacientes duas vezes, três pacientes três vezes e seis pacientes quatro vezes, com uma dose média cumulativa de 2,2 g em mediana cumulativa de um ano. 17 de 23 pacientes, que tinham uma concentração de hemoglobina $\geq 12,0$ g/dL no valor basal, conseguiram manter a Hb $\geq 12,0$ g/dL e 4 de 12 pacientes com concentração de Hb <12 g/dL no valor basal, conseguiram aumentar a concentração para Hb $\geq 12,0$ g/dL até o final do estudo aos 12 meses.

Saúde da mulher

O estudo P-Monofer-PREG-01 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado, de centro único, conduzido em mulheres grávidas com deficiência de ferro. As mulheres foram randomizadas 1:1 para receber uma infusão única de 1.000 mg de Monofer® ou ferro oral [1 comprimido diário contendo 330 mg de fumarato ferroso (equivalente a 100 mg de ferro elementar] e 60 mg de ácido ascórbico (vitamina C). O desfecho primário foi a proporção de mulheres com Hb $\geq 11,0$ g/dL ($\geq 6,8$ mmol/L) em todos os pontos de tempo pós-linha de base, que foi estatisticamente significativamente maior no grupo Monofer® (91%) do que no grupo de ferro oral (73%). A diferença na proporção foi de 18% pontos (95 % CI 0,101;0,250, $p < 0,0001$), a favor do Monofer®.

Pós-parto

O estudo P-Monofer-PP-01 foi um estudo aberto, comparativo, randomizado de não inferioridade conduzido em 200 mulheres saudáveis com parto único e hemorragia pós-parto (HPP) superior a 700 mL em 48 horas após o parto. Foi conduzido em um único centro. As mulheres foram randomizadas a 1:1 para receber uma dose única de 1.200 mg de derisomaltose férrica (Monofer®) ou tratamento médico padrão (suplementação oral de ferro). O principal objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da infusão intravenosa elevada de Monofer® com o tratamento médico padrão em mulheres com hemorragia pós-parto, avaliado como fadiga física. O parâmetro de avaliação primário foi a mudança agregada na fadiga física dentro de 12 semanas pós-parto. A diferença na mudança agregada no escore de fadiga física dentro de 12 semanas pós-parto foi de -0,97 ($p = 0,006$), em favor do Monofer®. A administração única de Monofer® foi mais eficaz do que a suplementação oral de ferro para garantir uma rápida melhora na concentração de Hb em mulheres pós hemorragia pós-parto, através do reabastecimento mais rápido dos estoques de ferro e maior disponibilidade de ferro para eritropoiese. Além disso, tem como vantagem o tratamento mais curto, complacência garantida, menos efeitos colaterais gastrointestinais e alívio potencialmente relevante clinicamente relevante de melhora da fadiga.

Cirurgia

Pacientes não anêmicos submetidos à cirurgia cardíaca

O estudo P-Monofer-CABG-01 foi um estudo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e em único centro de 60 pacientes não anêmicos submetidos à cirurgia cardíaca (revascularização do miocárdio, troca valvar ou ambas combinadas). Os pacientes foram randomizados a 1:1 para 1.000 mg (máximo de 20 mg/kg) de Monofer® administrados no período pós-operatório por infusão ou administração de infusão de placebo por 4 semanas. O principal objetivo do estudo foi demonstrar que o Monofer® era superior ao placebo, levando a uma menor diminuição da concentração de hemoglobina (Hb) em pacientes não anêmicos, pós cirurgia cardíaca. O parâmetro de avaliação primário foi a avaliação da mudança nas concentrações de Hb do valor basal, considerando o dia anterior ou o dia cirurgia até a 4ª semana. Houve uma diminuição na concentração de Hb do início até a semana 4 em ambos os grupos de tratamento. A diminuição na concentração de Hb desde o início até a 4ª semana foi significativamente menor no grupo com Monofer® em comparação com o grupo placebo (FAS: $p = 0,0124$, PP: $p = 0,0006$). Em conclusão, a diminuição na concentração de Hb do basal para a 4ª semana foi estatisticamente significativa para o grupo com tratamento com Monofer® em comparação com o grupo placebo e a análise secundária mostrou que uma menor proporção de pacientes anêmicos na 4ª semana para o grupo de tratamento com Monofer®.

Doação de sangue

Prevenção de anemia em doadores

P-BD-02: O P-BD-02 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e de centro único, de infusões de

doses-únicas de derisomaltose férrica e placebo em doadoras de sangue do sexo feminino deficientes de ferro. As mulheres foram randomizadas na proporção 1:1 tanto para a derisomaltose férrica quanto para o placebo. O critério de avaliação primário foi medir e comparar a alteração na concentração de hemoglobina a partir do início para logo antes da terceira doação de sangue nos 2 braços do ensaio.

Indivíduos no grupo da derisomaltose férrica (Monofer®) receberam uma dose única intravenosa de 1000 mg de derisomaltose férrica por pelo menos 15 minutos. Indivíduos no grupo do placebo receberam soro fisiológico em infusão de dose única de 100 mL por pelo menos 15 minutos. Oitenta e cinco (85) mulheres participaram do ensaio, das quais 43 foram randomizadas para receber a derisomaltose férrica e 42 para receber o placebo. O aumento na concentração de hemoglobina a partir do início para logo antes da terceira doação foi estatisticamente e significativamente superior para a derisomaltose férrica comparado com o placebo (qui-quadrado significa 1,79 vs. 0,54 g/dL; estimativa de diferença de tratamento [95% IC] derisomaltose férrica - placebo 1,25 [0,90; 1,61], $p < 0,0001$). Em geral, a administração de dose única intravenosa de derisomaltose férrica, quando comparada ao placebo, demonstrou segurança comparável em doadoras de sangue do sexo feminino deficientes em ferro.

Referências

1. Derman R et al. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2017 Mar; 92 (3): 286-291
2. Auerbach M et al. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. *Am J Hematol.* 2019;94(9):1007-1014
3. Wolf M et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2020;323(5):432-43
4. Kalra PA et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Apr; 31 (4): 646-55
5. Bhandari S et al. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):111-120
6. Bhandari S et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Sep; 30 (9): 1577-89
7. Birgegård G et al. A Randomized Noninferiority Trial of Intravenous Iron Isomaltoside versus Oral Iron Sulfate in Patients with Nonmyeloid Malignancies and Anemia Receiving Chemotherapy: The PROFOUND Trial. *Pharmacotherapy.* 2016 Apr; 36 (4): 402-14
8. Reinisch W et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer®) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol.* 2013 Dec; 108 (12): 1877-88
9. Reinisch W et al. A 1-year trial of repeated high-dose intravenous iron isomaltoside 1000 to maintain stable hemoglobin levels in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2015; 50: 1226–1233
10. Holm C et al. Single-dose intravenous iron infusion or oral iron for treatment of fatigue after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. *Vox Sang.* 2017 Apr; 112 (3): 219-228
11. Johansson PI et al. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang.* 2015 Oct; 109 (3): 257-66
12. Gybel-Brask M, Seeberg J, Thomsen LL, Johansson PI. Intravenous iron isomaltoside improves hemoglobin concentration and iron stores in female iron-deficient blood donors: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Transfusion* 2018; 58: 974-81; doi: 10.1111/trf.14521

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A solução injetável Monofer® é um coloide com ferro fortemente ligado em partículas de ferro-carboidratos esféricos. A formulação do Monofer® contém ferro em um complexo fortemente ligado que permite uma liberação controlada e lenta de ferro biodisponível para proteínas que se ligam ao ferro, com pouco risco de ferro livre.

Monofer® é um complexo de carboidratos de ferro com uma estrutura de matriz composta por camadas alternadas de hidróxido férrico e o carboidrato derisomaltose. A derisomaltose consiste em isomaltooligosacarídeos lineares, hidrogenados com peso molecular médio de 1000 Da e uma estreita distribuição de peso molecular que é quase desprovida de mono- e dissacarídeos.

Nome DCI: derisomaltose férrica (também conhecido como ferro (III) isomaltoside 1000).

A quelação do ferro (III) com carboidratos confere às partículas uma estrutura semelhante à ferritina que é sugerido para proteger contra a toxicidade do ferro inorgânico não ligado (III).

A derisomaltose férrica é diferente de outros complexos de ferro IV, como ferro dextrano e carboximaltose férrica. Os complexos de ferro IV não são clinicamente intercambiáveis.

O ferro está disponível na forma não iônica solúvel em água em uma solução aquosa com pH entre 5,0 e 7,0.

A evidência de uma resposta terapêutica pode ser observada dentro de alguns dias após a administração do Monofer® por um aumento na contagem de reticulócitos. Devido à lenta liberação do ferro biodisponível, a ferritina sérica atinge o pico em alguns dias após uma dose intravenosa de Monofer® e lentamente retorna ao valor basal após algumas semanas.

Propriedades farmacocinéticas

A formulação do Monofer® contém ferro em um complexo fortemente ligado que permite uma liberação controlada e lenta de ferro biodisponível para proteínas que se ligam ao ferro, com pouco risco de toxicidade por ferro livre. Após a administração de uma dose única de Monofer® de 100 a 1.000 mg de ferro em estudos farmacocinéticos, o ferro injetado ou infundido foi eliminado do plasma com uma meia vida que variou de um a quatro dias. A eliminação renal do ferro foi insignificante.

Após a administração intravenosa, a derisomaltose férrica é rapidamente absorvido pelas células do sistema reticuloendotelial (SRE), particularmente no fígado e no baço, de onde o ferro é liberado lentamente.

O ferro circulante é removido do plasma pelas células do sistema reticuloendotelial que dividem o complexo em seus componentes de derisomaltose férrica. O ferro liga-se imediatamente às frações proteicas disponíveis para formar hemossiderina ou ferritina, formas de armazenamento fisiológico do ferro, ou, em menor grau, à molécula de transporte transferrina. Esse ferro, que está sujeito ao controle fisiológico, repõe a hemoglobina e as reservas de ferro esgotadas.

O ferro não é facilmente eliminado do corpo e o acúmulo pode ser tóxico. Devido ao tamanho do complexo, o Monofer® não é eliminado pelos rins. Pequenas quantidades de ferro são eliminadas na urina e nas fezes.

A derisomaltose férrica é metabolizada ou excretada.

Dados de segurança pré-clínicos

Os complexos de ferro foram relatados como sendo teratogênicos e embriocidas em animais gestantes não anêmicas em doses únicas altas superiores a 125 mg de ferro/kg de peso corporal. A dose máxima recomendada no uso clínico é de 20 mg de ferro/kg de peso corporal.

Em um estudo de fertilidade com o Monofer® em ratos, não se verificaram efeitos na fertilidade feminina ou no desempenho reprodutivo masculino e nos parâmetros espermatozoides nos níveis de dose testados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Monofer® é contraindicado em todos os pacientes com as seguintes condições:

- Hipersensibilidade grave ao Monofer® ou a quaisquer componentes.
- Sobrecarga de ferro ou distúrbios na utilização de ferro (por exemplo, hemocromatose, hemossiderose).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Preparações de ferro administradas por via parenteral podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides sérias e potencialmente fatais. Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses de complexos de ferro parenterais anteriormente sem complicações.

O risco é aumentado em pacientes com alergias conhecidas, incluindo alergias a medicamentos, hipersensibilidade grave anterior a outros produtos de ferro parenterais, além de pacientes com histórico de asma grave, eczema ou outra alergia atópica.

Existe também um risco aumentado de reações de hipersensibilidade a complexos de ferro parenterais em pacientes com condições imunológicas ou inflamatórias (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide).

Monofer® só deverá ser administrado quando a equipe treinada para avaliar e gerenciar reações anafiláticas estiver prontamente disponível, em um ambiente onde instalações de reanimação completas estejam asseguradas. Cada paciente deve ser observado quanto a efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada injeção de Monofer®. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deverá ser interrompido imediatamente. As instalações para reanimação cardiorrespiratória e os equipamentos para o tratamento de reações anafiláticas/anafilactoides agudas devem estar disponíveis.

Em pacientes com disfunção hepática, o ferro parenteral só deve ser administrado após avaliação cuidadosa da relação risco/benefício. A administração parenteral de ferro deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática (alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase maior que três vezes o limite superior normal), nos quais a sobrecarga de ferro é um fator precipitante, em particular a Porfíria Cutânea Tardia (PCT). O monitoramento cuidadoso do nível

de ferro é recomendado para evitar a sobrecarga de ferro.

O ferro parenteral deve ser usado com cautela em caso de infecção aguda ou crônica.

Monofer® não deve ser utilizado em pacientes com bacteremia em curso.

Episódios hipotensos poderão ocorrer se a injeção intravenosa for administrada muito rapidamente.

Deve-se ter cuidado para evitar extravasamentos paravenosos ao administrar Monofer®. O extravasamento paravenoso de Monofer® no local da injeção pode causar irritação da pele e descoloração de cor marrom de potencial longa duração no local da injeção. Em caso de extravasamento paravenoso, a administração de Monofer® deve ser interrompida imediatamente.

Gravidez

Há dados limitados sobre o uso de Monofer® em mulheres grávidas (item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício antes do uso durante a gravidez.

As decisões de tratamento devem basear-se numa avaliação de risco-benefício positiva, considerando tanto a mãe como o feto. Existem riscos para a mãe e para o feto associados à anemia por deficiência de ferro não tratada na gravidez, bem como riscos para o feto associados a reações de hipersensibilidade materna.

A ocorrência de anemia ferropriva no primeiro trimestre da gravidez pode, em muitos casos, ser tratada com ferro por via oral.

Pode ocorrer bradicardia fetal após a administração de ferros parenterais. Geralmente é transitório e consequência de uma reação de hipersensibilidade na mãe.

Monofer® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Um estudo clínico com Monofer® administrado a mulheres lactantes mostrou transferência de ferro para o leite materno com concentrações médias de ferro dentro da faixa normal em todos os tempos de amostragem. Em doses terapêuticas de Monofer®, não são esperados efeitos negativos em recém-nascidos/lactentes em amamentação.

Provavelmente, o uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos do Monofer® na fertilidade humana. A fertilidade não foi afetada após o tratamento com Monofer® em estudos com animais.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos na habilidade para dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como em todas as preparações de ferro parenterais, a absorção de ferro por via oral é reduzida quando administrada concomitantemente.

Há relatos de que doses elevadas de ferro parenteral (5 mL ou mais) dão uma coloração marrom ao soro de uma amostra sanguínea coletada quatro horas após a administração.

O ferro parenteral pode causar valores falsamente elevados de bilirrubina sérica e valores falsamente reduzidos de cálcio sérico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Monofer[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Após abertura do frasco-ampola deste medicamento ou seu preparo para uso, o mesmo deve ser imediatamente utilizado.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura impossibilite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Prazo de validade após a diluição com cloreto de sódio a 0,9% estéril: do ponto de vista microbiológico, as preparações para administração parenteral devem ser usadas imediatamente após a dissolução com solução estéril de cloreto de sódio a 0,9%.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: Monofer[®] é uma solução marrom escura, não transparente. Livre de partículas, contida em um frasco-ampola.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Monitore cuidadosamente os pacientes quanto a sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade durante e após cada administração de Monofer[®]. Monofer[®] só deve ser administrado quando uma equipe treinada para avaliar e tratar as reações anafiláticas estiver imediatamente disponível, em um ambiente onde possam ser asseguradas instalações de reanimação completas. O paciente deve ser observado quanto a efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada administração de Monofer[®] (vide item 5. Advertências e Precauções).

Cada administração de ferro IV está associada a um risco de reação de hipersensibilidade. Assim, para minimizar o risco, o número de administrações únicas de ferro IV deve ser mínimo.

Posologia

A posologia do Monofer[®] segue uma abordagem sequencial: (1) determinação da necessidade individual de ferro e (2) cálculo e administração da(s) dose(s) de ferro. As etapas podem ser repetidas após (3) avaliações pós-reposição de ferro.

Etapa 1: Determinação da necessidade de ferro:

A necessidade de ferro pode ser determinada usando a Tabela Simplificada (1) ou a fórmula de Ganzoni abaixo (2).

A necessidade de ferro é expressa em ferro elementar.

1. Tabela simplificada:

Tabela 1. Tabela simplificada

Hb (g/dL)	Pacientes com peso corporal <50 kg	Pacientes com peso corporal de 50 kg a <70 kg	Pacientes com peso corporal ≥70 kg
≥10	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	500 mg	1500 mg	2000 mg

2. Fórmula de Ganzoni

Necessidade de ferro = Peso corporal^(A) x (Hb pretendida^(D) – Hb real)^(B) x 2,4 + Ferro para reservas de ferro^(C) [kg [g/dL] [mg de ferro]

- (A) Recomenda -se usar o peso corporal ideal do paciente para pacientes obesos ou o peso pré-gestacional para gestantes. Para todos os outros pacientes, use o peso corporal real. O peso corporal ideal pode ser calculado de várias maneiras como, por exemplo, pelo cálculo do peso no IMC 25, ou seja, peso corporal ideal = 25 * (altura em m)²
- (B) Para converter Hb [mM] em Hb [g/dL], multiplique Hb [mM] pelo fator 1,61145
- (C) Para uma pessoa com peso corporal acima de 35 kg, as reservas de ferro são iguais ou superiores a 500 mg. As reservas de ferro de 500 mg estão no limite inferior normal para mulheres pequenas. Algumas diretrizes sugerem o uso de 10-15 mg de ferro/kg de peso corporal.
- (D) A Hb padrão pretendida é de 15 g/dL na fórmula de Ganzoni. Em casos especiais, como na gravidez, considere o uso de um nível inferior de hemoglobina pretendida.

3. Necessidade fixa de ferro:

É administrada uma dose fixa de 1000 mg e o paciente é reavaliado quanto à necessidade de ferro adicional de acordo com a “Etapa 3: Avaliações pós-reposição de ferro”.

Etapa 2: Cálculo e administração da(s) dose(s) individual(is) máxima(s) de ferro:

Com base na necessidade de ferro determinada acima, a(s) dose(s) apropriada(s) de Monofer® devem ser administradas levando em consideração o seguinte:

Uma única administração de Monofer® não deve exceder 20 mg de ferro/kg de peso corporal.

Etapa 3: Avaliações pós-reposição de ferro:

A reavaliação deve ser realizada pelo médico com base na condição individual do paciente. O nível de Hb deve ser reavaliado não antes de 4 semanas após a administração final de Monofer® para permitir o tempo adequado para eritropoiese e utilização de ferro. Caso o paciente necessite de mais reposição de ferro, a necessidade de ferro deve ser recalculada.

Crianças e adolescentes

Monofer® não é recomendado para uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos devido à falta de dados suficientes a respeito de segurança e eficácia.

Método de administração:

Monofer® deve ser administrado por via intravenosa, por injeção ou por perfusão.

Injeção intravenosa em bolus

Monofer® pode ser administrado na forma de injeção intravenosa em bolus com até 500 mg até três vezes por semana, a uma taxa de administração de até 250 mg de ferro/minuto. Ele pode ser administrado não diluído ou diluído em, no máximo, 20 mL de cloreto de sódio a 0,9% estéril.

Tabela 2: Taxas de administração para injeção intravenosa em bolus

Volume do Monofer®	Dose de ferro equivalente	Taxa de administração / tempo mínimo de administração	Frequência
≤5 mL	≤500 mg	250 mg ferro/minuto	1-3 vezes por semana

Infusão por soroterapia

A dose de ferro necessária pode ser administrada em uma única infusão de Monofer® com até 20 mg de ferro/kg de peso corporal ou em infusões semanais até que a dose cumulativa de ferro necessária tenha sido administrada. Se a dose de ferro necessária exceder 20 mg de ferro/kg de peso corporal, a dose deve ser dividida em duas administrações com um intervalo de pelo menos uma semana. Recomenda-se, sempre que possível, administrar 20 mg de ferro/kg de peso corporal na primeira administração. Dependendo do parecer clínico, a segunda administração pode aguardar a realização de exames laboratoriais de seguimento.

Tabela 3: Taxas de administração para infusão intravenosa

Dose de ferro	Tempo mínimo de administração
≤1000 mg	Mais de 15 minutos
>1000 mg	30 minutos ou mais

Monofer® só deve ser infundido não diluído ou diluído em cloreto de sódio estéril a 0,9%. Por razões de estabilidade, Monofer® não deve ser diluído para concentrações inferiores a 1 mg de ferro/mL (não incluindo o volume da solução de derisomaltose férrica) e nunca diluído em mais de 500 mL.

Injeção no dialisador

Monofer® pode ser administrado durante uma sessão de hemodiálise diretamente no membro venoso do dialisador, de acordo com os mesmos procedimentos descritos para a injeção intravenosa em bolus.

Precauções especiais de eliminação e outro manuseio

Inspecione visualmente os frascos-ampolas quanto a sedimentos e danos antes de usar. Use somente aqueles que contenham solução homogênea e livre de sedimentos.

Monofer® é para uso único e toda solução não utilizada deve ser descartada.

Monofer® só deve ser misturado com cloreto de sódio a 0,9% estéril. Nenhuma outra solução intravenosa de diluição deve ser usada. Nenhum outro agente terapêutico deve ser adicionado. Para verificar as instruções de diluição consulte as informações neste item (8. Posologia e Modo de Usar).

A solução injetável reconstituída deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Use apenas soluções homogêneas sem sedimentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos indesejáveis

A tabela apresenta as reações adversas ao medicamento (ADRs) relatadas durante o tratamento com Monofer® em estudos clínicos e na experiência no mercado.

Reações agudas de hipersensibilidade grave podem ocorrer com preparações de ferro parenterais. Elas geralmente ocorrem nos primeiros minutos da administração e geralmente são caracterizadas pelo início súbito de dificuldade respiratória e/ou colapso cardiovascular; há relatos de fatalidades. Outras manifestações menos graves de hipersensibilidade imediata, como urticária e prurido, também podem ocorrer. Na gravidez, bradicardia fetal associada pode ocorrer com preparações de ferro parenterais.

Reação caracterizada por rubor facial, aperto e dor aguda no peito e/ou nas costas às vezes com dispneia em associação ao tratamento com ferro intravenoso podem ocorrer (frequência incomum). Isso pode se assemelhar aos primeiros sintomas de uma reação anafilactoide/anafilática. A infusão deve ser interrompida e os sinais vitais do paciente devem ser avaliados. Esses sintomas desaparecem logo após a interrupção da administração de ferro. Eles normalmente não reaparecem se a administração for reiniciada a uma taxa de infusão menor.

Descoloração na pele em local distante também foi relatada pós-comercialização após administração intravenosa de ferro.

Reações adversas ao medicamento observadas durante os estudos clínicos e a experiência pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frequência não conhecida
Transtornos do sistema imunológico		Hipersensibilidade, inclusive reações graves	Reações anafilactoides/ anafiláticas	
Transtornos do sistema nervoso		Dor de cabeça, parestesia, disgeusia, visão turva, perda de consciência, tontura, fadiga	Disfonia, convulsão, tremor e estado mental alterado	
Transtornos cardíacos		Taquicardia	Palpitação e arritmia	
Transtornos vasculares		Hipotensão, hipertensão		
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino		Dor no peito, dispneia, broncoespasmo		
Transtornos gastrointestinais	Náusea	Dor abdominal, vômitos, dispepsia, constipação, diarreia		
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea	Prurido, urticária, rubor, sudorese, dermatite	Angioedema	Descoloração na pele em local distante
Doenças metabólicas e nutricionais		Hipofosfatemia		
Transtornos musculoesqueléticos e doenças do tecido conjuntivo		Dor nas costas, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Transtornos gerais e condições do local de administração	Reação no local da injeção*	Pirexia, calafrios/tremores, infecção, reação flebítica local, inchaço, dor, esfoliação da pele	Mal-estar, doença semelhante à gripe**	
Investigações		Enzima hepática elevada		

* Inclui os seguintes termos preferidos: eritema no local da injeção, inchaço, queimadura, dor, contusão, descoloração, extravasamento, irritação e reação.

** Doença semelhante à gripe, cujo início pode variar de algumas horas a vários dias.

Descrição de algumas reações adversas

Reações tardias também podem ocorrer com preparações de ferro parenterais e podem ser graves. Elas são caracterizadas por artralgia, mialgia e, por vezes, febre. O início varia de várias horas até quatro dias após a administração. Os sintomas geralmente duram de dois a quatro dias e se resolvem espontaneamente ou após o uso de analgésicos simples.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A derisomaltose férrica no Monofer® tem baixa toxicidade. A preparação é bem tolerada e tem um risco mínimo de superdosagem acidental.

A terapia excessiva com ferro parenteral pode levar ao armazenamento excessivo de ferro e possivelmente à hemossiderose ou hemocromatose iatrogênica. O monitoramento dos parâmetros férricos, como a ferritina sérica, pode ajudar a reconhecer o acúmulo de ferro.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0188.0211

Produzido por:
Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH.
Wasserburg – Alemanha

Importado e Registrado por:
Steincare Farmacêutica do Brasil Ltda
Alameda Ásia, 201 – 3º Andar - CEP: 06.543-312
Tamboré - Santana de Parnaíba/SP
CNPJ: 50.090.735/0001-21

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Monofer® – registrado sob licença de: Pharmacosmos A/S

SAC 0800 605 4374
sac.br@steincare.com



MONO_001_VPS

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
		ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			ESPECÍFICO – Registro De Medicamento – Solução Parenteral		<ul style="list-style-type: none"> INCLUSÃO INICIAL 	VP/VPS	100 MG/ML SOL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML 100 MG/ML SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10 ML