

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фириалта, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фириалта, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: финеренон микронизированный.

Фириалта, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10,00 мг финеренона микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (45,00 мг), натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Фириалта, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20,00 мг финеренона микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (40,00 мг), натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фириалта, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Розовые, овально-продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой «10» на одной стороне и «FI» на другой стороне. На поперечном разрезе однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розового цвета.

Фириалта, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Коричневато-желтые, овально-продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой «20» на одной стороне и «FI» на другой стороне. На поперечном разрезе однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой коричневато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Фириалта показан для лечения хронической болезни почек (с альбуминурией) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты исследований в отношении почечных и сердечно-сосудистых эффектов приведены в разделе 5.1.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая целевая доза составляет 20 мг финеренона один раз в день.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мг финеренона один раз в день.

Начало лечения

Необходимо измерить концентрацию калия в сыворотке крови и расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), чтобы определить, можно ли начинать лечение финереноном и с какой начальной дозы.

Лечение финереноном можно начинать, если концентрация калия в сыворотке крови $\leq 4,8$ ммоль/л. Для информации о частоте мониторинга калия в сыворотке крови см. ниже «Продолжение лечения».

Если концентрация калия в сыворотке крови $> 4,8$ – $5,0$ ммоль/л, то можно рассмотреть вопрос о начале лечения финереноном с дополнительным мониторингом калия в сыворотке крови в течение первых 4 недель в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4.).

Если концентрация калия в сыворотке крови $> 5,0$ ммоль/л, то начинать лечение финереноном не следует (см. раздел 4.4.).

Рекомендуемая начальная доза финеренона определяется на основании pСКФ и представлена в таблице 1.

Таблица 1: Начало лечения финереноном и рекомендуемая доза

рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Начальная доза (один раз в день)
≥ 60	20 мг
≥ 25 до < 60	10 мг
< 25	Не рекомендуется

Продолжение лечения

Необходимо повторно измерить концентрацию калия в сыворотке крови и рСКФ через 4 недели после начала или возобновления лечения финереноном или после увеличения дозы (см. таблицу 2, чтобы определить возможность продолжения лечения финереноном и коррекцию дозы).

После этого периодически и по мере необходимости необходимо повторно измерять концентрацию калия в сыворотке крови в зависимости от характеристик пациента и концентрации калия в сыворотке крови. (Для дополнительной информации см. разделы 4.4. и 4.5.).

Таблица 2: Продолжение лечения финереноном и коррекция дозы

		Текущая доза финеренона (один раз в день)	
		10 мг	20 мг
Текущая концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	≤ 4,8	Увеличьте дозу финеренона до 20 мг один раз в день*	Сохраниайте дозу 20 мг один раз в день
	> 4,8 до 5,5	Сохраниайте дозу 10 мг один раз в день	Сохраниайте дозу 20 мг один раз в день
	> 5,5	Прекратите прием финеренона. Рассмотрите возможность повторного начала приема с 10 мг один раз в день, когда концентрация калия в сыворотке крови станет ≤ 5,0 ммоль/л.	Прекратите прием финеренона. Повторно начните с 10 мг один раз в день, когда концентрация калия в сыворотке крови станет ≤ 5,0 ммоль/л

* поддерживайте дозу 10 мг один раз в день, если рСКФ снизилась более, чем на > 30 % по сравнению с предыдущим измерением.

Пропущенная доза

Пропущенную дозу следует принять, как только пациент заметит пропуск, но только в тот же день. Пациенту не следует принимать двойную дозу для восполнения пропущенной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Начало лечения

У пациентов с рСКФ < 25 мл/мин/1,73 м² не следует начинать лечение финереноном, поскольку клинические данные ограничены (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Продолжение лечения

У пациентов с рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м² лечение финереноном может быть продолжено с коррекцией дозы в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови. рСКФ следует измерить через 4 недели после начала лечения, чтобы определить, можно ли увеличить начальную дозу до рекомендуемой суточной дозы 20 мг (см. «Режим дозирования, продолжение лечения» и таблицу 2).

В связи с наличием ограниченных клинических данных лечение финереноном следует прекратить у пациентов, достигших стадии терминальной почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с

- тяжелым нарушением функции печени:
не следует назначать финеренон (см. разделы 4.4. и 5.2.). Нет доступных данных.
- умеренным нарушением функции печени:
коррекция начальной дозы не требуется. Рассмотреть возможность дополнительного мониторинга калия в сыворотке крови и адаптировать мониторинг в соответствии с индивидуальными особенностями пациента (см. разделы 4.4. и 5.2.).
- легким нарушением функции печени:
коррекция начальной дозы не требуется.

Сопутствующее медикаментозное лечение

У пациентов, принимающих финеренон одновременно с умеренными или слабыми ингибиторами СYP3A4, добавками калия, триметопримом или триметопримом/сульфаметоксазолом, необходимо рассмотреть возможность

дополнительного мониторинга калия в сыворотке крови и адаптировать мониторинг в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Решение о лечении финереноном необходимо принять на основании информации, указанной в таблице 2 (см. «Режим дозирования, продолжение лечения»).

Если пациентам необходимо принимать триметоприм или триметоприм/сульфаметоксазол, может потребоваться временное прекращение приема финеренона. (Для дополнительной информации см. разделы 4.4. и 4.5.).

Масса тела

Коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность финеренона при применении у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки можно принимать, запивая стаканом воды, вне зависимости от приема пищи (см. раздел 5.2.).

Таблетки не следует принимать с грейпфрутом или грейпфрутовым соком (см. раздел 4.5.).

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Фириалта можно измельчить и смешать с водой или мягкой пищей, например, яблочным пюре, непосредственно перед пероральным применением (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к финеренону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сопутствующее лечение мощными ингибиторами СYP3A4 (см. раздел 4.5.), например,
 - итраконазолом
 - кетоконазолом
 - ритонавиром
 - нелфинавиром
 - кобицистатом
 - кларитромицином
 - телитромицином

- нефазодоном
- Болезнь Аддисона

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия наблюдалась у пациентов, получавших финеренон (см. раздел 4.8.).

Некоторые пациенты имеют более высокий риск развития гиперкалиемии.

Факторы риска включают низкую рСКФ, повышенную концентрацию калия в сыворотке крови и предшествующие эпизоды гиперкалиемии. Необходимо рассмотреть возможность более частого наблюдения за такими пациентами.

Начало и продолжение лечения (см. раздел 4.2.)

Если концентрация калия в сыворотке крови $> 5,0$ ммоль/л, то не следует начинать лечение финереноном.

Если концентрация калия в сыворотке крови $> 4,8$ – $5,0$ ммоль/л, то можно рассмотреть вопрос о начале лечения финереноном с дополнительным мониторингом калия в сыворотке крови в течение первых 4 недель в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и концентрации калия в сыворотке крови.

Необходимо приостановить лечение пациентов финереноном, если концентрация калия в сыворотке крови $> 5,5$ ммоль/л. Необходимо следовать национальным рекомендациям по лечению гиперкалиемии.

Возможно повторно начать прием финеренона в дозе 10 мг один раз в день, если концентрация калия в сыворотке крови $\leq 5,0$ ммоль/л.

Наблюдение

Необходимо повторно измерить концентрацию калия в сыворотке крови и рСКФ у всех пациентов через 4 недели после начала лечения, возобновления лечения или увеличения дозы финеренона. После этого периодически и по мере необходимости требуется измерять концентрацию калия в сыворотке крови в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел 4.2.).

Сопутствующее лечение

Риск гиперкалиемии также может увеличиваться при сопутствующем приеме лекарственных препаратов, которые могут повышать концентрацию калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.). См. также «Сопутствующее употребление веществ, влияющих на действие финеренона».

Финеренон не следует назначать одновременно с

- калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном)
- другими антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР, например, эплереноном, эсаксереноном, спиронолактоном, канреноном)

Финеренон необходимо применять с осторожностью, а также требуется контролировать концентрацию калия в сыворотке крови при одновременном приеме с:

- добавками калия
- триметопримом или триметопримом/сульфаметоксазолом. Может потребоваться временное прекращение приема финеренона.

Нарушение функции почек

Риск гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. При необходимости следует проводить постоянный мониторинг функции почек в соответствии со стандартной практикой (см. раздел 4.2.).

Начало лечения

Не следует начинать лечение финереноном у пациентов с рСКФ < 25 мл/мин/1,73 м², поскольку количество клинических данных ограничено (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Продолжение лечения

В связи с наличием ограниченных клинических данных лечение финереноном следует прекратить у пациентов, достигших стадии терминальной почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²).

Нарушение функции печени

Не следует применять финеренон пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.2.). Применение лекарственного препарата этими пациентами не изучалось (см. раздел 5.2.), но у них ожидается значительное увеличение воздействия финеренона.

Применение финеренона пациентами с умеренным нарушением функции печени может потребовать дополнительного наблюдения из-за увеличения воздействия финеренона. Необходимо рассмотреть возможность дополнительного мониторинга калия в сыворотке крови и адаптировать мониторинг в соответствии с индивидуальными особенностями пациента (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Сердечная недостаточность

Пациенты с диагностированной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональным классом II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) были исключены из клинических исследований III фазы (см. раздел 5.1.).

Сопутствующее употребление веществ, влияющих на действие финеренона

Умеренные и слабые ингибиторы СУР3А4

Необходимо контролировать концентрацию калия в сыворотке крови при одновременном применении финеренона с умеренными или слабыми ингибиторами СУР3А4 (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Мощные и умеренные индукторы СУР3А4

Не следует принимать финеренон совместно с мощными или умеренными индукторами СУР3А4 (см. раздел 4.5.).

Грейпфрут

Не следует употреблять грейпфрут или грейпфрутовый сок во время лечения финереноном (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Эмбриотоксичность

Финеренон не следует применять во время беременности, если не было тщательной оценки пользы для матери и риска для плода. Если женщина забеременела во время приема финеренона, ее следует проинформировать о потенциальных рисках для плода.

Женщинам детородного возраста во время лечения необходимо рекомендовать использовать эффективную контрацепцию.

Необходимо дать рекомендацию женщинам не кормить грудью во время лечения финереноном. (Для дополнительной информации см. разделы 4.6. и 5.3.).

Сведения о вспомогательных веществах

Препарат Фириалта содержит лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Фириалта содержит натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, что позволяет говорить об отсутствии в ней натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследование взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

Финеренон выводится практически исключительно за счет окислительного метаболизма, опосредованного цитохромом P450 (CYP) (в основном CYP3A4 [90 %] с небольшим вкладом CYP2C8 [10 %]).

Противопоказания для одновременного приема

Мощные ингибиторы CYP3A4

Одновременный прием препарата Фириалта с итраконазолом, кларитромицином и другими мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, ритонавиром, нелфинавиром, кобицистатом, телитромицином или нефазодомом) противопоказан (см. раздел 4.3.), поскольку ожидается заметное увеличение воздействия финеренона.

Одновременное применение не рекомендуется

Мощные и умеренные индукторы CYP3A4

Не следует принимать препарат Фириалта совместно с рифампицином и другими мощными индукторами CYP3A4 (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, препаратами зверобоя) или эфавирензом и другими умеренными индукторами CYP3A4. Ожидается, что эти индукторы CYP3A4 заметно снижают концентрацию финеренона в плазме крови и приводят к снижению терапевтического эффекта (см. раздел 4.4.).

Определенные лекарственные препараты, повышающие концентрацию калия в сыворотке крови

Не следует принимать препарат Фириалта одновременно с калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном) и другими АМР (например, эплереноном, эзаксереноном, спиронолактоном, канреноном). Ожидается, что данные лекарственные препараты увеличивают риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4.).

Грейпфрут

Не следует употреблять грейпфрут или грейпфрутовый сок во время лечения финереноном, поскольку ожидается, что он повышает концентрации финеренона в плазме крови за счет ингибирования CYP3A4 (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Одновременное применение с осторожностью

Умеренные ингибиторы CYP3A4

В клиническом исследовании одновременный прием эритромицина (500 мг трижды в день) приводил к увеличению средней AUC финеренона в 3,5 раза и $C_{\max}$ в 1,9 раза. В другом клиническом исследовании верапамил (таблетка с контролируемым высвобождением 240 мг один раз в день) приводил к увеличению средней AUC финеренона в 2,7 раза и $C_{\max}$ в 2,2 раза.

Концентрация калия в сыворотке крови может повышаться, поэтому рекомендуется осуществлять контроль, особенно во время начала приема или изменения дозы финеренона или ингибитора CYP3A4 (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Слабые ингибиторы CYP3A4

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование показало, что флувоксамин (100 мг два раза в день) увеличивает AUC финеренона (в 1,6 раза) и $C_{\max}$ (в 1,4 раза).

Концентрация калия в сыворотке крови может повышаться, поэтому рекомендуется осуществлять контроль, особенно во время начала приема или изменения дозы финеренона или ингибитора CYP3A4 (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Определенные лекарственные препараты, повышающие концентрацию калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4.)

Ожидается, что сопутствующий прием препарата Фириалта с добавками калия и триметопримом или триметопримом/сульфаметоксазолом повысит риск гиперкалиемии. Требуется мониторинг калия в сыворотке крови.

Может потребоваться временное прекращение приема препарата Фириалта во время лечения триметопримом или триметопримом/сульфаметоксазолом.

Антигипертензивные лекарственные препараты

Риск развития гипотензии возрастает при одновременном применении некоторых других антигипертензивных лекарственных препаратов. У таких пациентов рекомендуется контролировать артериальное давление.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у женщин

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения финереноном (см. раздел 4.4.).

Беременность

Данные о применении финеренона беременными женщинами отсутствуют.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3.).

Препарат Фириалта не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует лечения финереноном. Если женщина забеременела во время приема финеренона, ее следует проинформировать о потенциальных рисках для плода (см. раздел 4.4.).

Лактация

Сведения о проникновении финеренона или его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Имеющиеся фармакокинетические/токсикологические данные у животных показывают выделение финеренона и его метаболитов с молоком. У детенышей крыс, подвергшихся воздействию финеренона, наблюдались нежелательные реакции (см. раздел 5.3.).

Нельзя исключить риск для новорожденных / младенцев.

Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Фириалта, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины (см. раздел 4.4.).

Фертильность

Нет данных о влиянии финеренона на фертильность человека.

Исследования на животных показали снижение фертильности самок при воздействии, значительно превышающем максимальное воздействие на человека, что указывает на низкое клиническое значение (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Фириалта не оказывает влияния на способность к вождению и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией при лечении финереноном была гиперкалиемия (14,0 %). См. раздел 4.4. и подраздел «Описание некоторых нежелательных реакций; Гиперкалиемия» ниже.

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность препарата Фириалта у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и

диабетом 2 типа (СД2) оценивалась в двух опорных исследованиях III фазы FIDELIO-DKD (диабетическая болезнь почек) и FIGARO-DKD. В исследовании FIDELIO-DKD 2827 пациентов получали финеренон (10 или 20 мг один раз в день) со средней продолжительностью лечения 2,2 года. В исследовании FIGARO-DKD 3683 пациента получали финеренон (10 или 20 мг один раз в день) со средней продолжительностью лечения 2,9 года.

Наблюдавшиеся нежелательные реакции перечислены в таблице 3. Они классифицируются в соответствии с базой данных системно-органных классов MedDRA и по частоте.

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте в порядке уменьшения степени тяжести. Частота определяется следующим образом:

Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Таблица 3: Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$)
Нарушения обмена веществ и питания	Гиперкалиемия	Гипонатриемия Гиперурикемия	
Нарушения со стороны сосудов		Гипотензия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд	
Отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований		Снижение скорости клубочковой фильтрации	Снижение гемоглобина

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперкалиемия

В объединенных данных исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD случаи гиперкалиемии были зарегистрированы у 14,0 % пациентов, получавших финеренон, по сравнению с 6,9 % пациентов, получавших плацебо. В группе финеренона в течение первого месяца лечения наблюдалось увеличение средней концентрации калия в сыворотке крови относительно исходного уровня на 0,17 ммоль/л по сравнению с плацебо, в дальнейшем средняя концентрация калия в сыворотке крови оставалась стабильной. У пациентов, получавших финеренон, большинство случаев гиперкалиемии имели степень от

легкой до умеренной и разрешились. О серьезных случаях гиперкалиемии сообщалось чаще при применении финеренона (1,1 %), чем при применении плацебо (0,42 %). Концентрации калия в сыворотке крови $> 5,5$ ммоль/л и $> 6,0$ ммоль/л были зарегистрированы у 16,8 % и 3,3 % пациентов, получавших финеренон, и у 7,4 % и 1,42 % пациентов, получавших плацебо, соответственно. Гиперкалиемия, приводившая к окончательному прекращению лечения у пациентов, получавших финеренон, отмечалась в 1,7 % случаев по сравнению с 0,6 % в группе плацебо. Частота госпитализации из-за гиперкалиемии в группе финеренона составила 0,9 % по сравнению с 0,2 % в группе плацебо.

Более подробные указания см. в разделах 4.2. и 4.4.

Гипотензия

В объединенных данных исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD случаи гипотензии были зарегистрированы у 4,6 % пациентов, получавших финеренон, по сравнению с 3,0 % пациентов, получавших плацебо. У 3 пациентов ($< 0,1$ %) лечение финереноном было окончательно прекращено из-за гипотензии. Частота госпитализации из-за гипотензии была одинаковой у пациентов, получавших финеренон или плацебо ($< 0,1$ %).

У пациентов, получавших финеренон, большинство случаев гипотензии были лёгкими или умеренными и разрешились. Среднее систолическое артериальное давление снизилось на 2–4 мм рт. ст., а среднее диастолическое артериальное давление снизилось на 1–2 мм рт. ст. к концу 1 месяца приема препарата, оставаясь после этого стабильным.

Гиперурикемия

В объединенных данных исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD случаи гиперурикемии были зарегистрированы у 5,1 % пациентов, получавших финеренон, по сравнению с 3,9 % пациентов, получавших плацебо. Все случаи были несерьезными и не приводили к окончательному прекращению лечения у пациентов, принимавших финеренон. Увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови относительно исходного уровня на 0,3 мг/дл наблюдалось в группе финеренона по сравнению с плацебо к 16-му месяцу и со временем ослабевало. Не наблюдалось разницы между группой финеренона и группой плацебо в отношении частоты случаев подагры (3,0 %).

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

В объединенных данных исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD о снижении СКФ сообщалось у 5,3 % пациентов, получавших финеренон, по сравнению с 4,2 % пациентов, получавших плацебо. Снижение СКФ, приведшее к окончательному прекращению приема препарата у пациентов, было одинаковым у пациентов, получавших финеренон или плацебо (0,2 %). Частота госпитализации из-за снижения СКФ была одинаковой у пациентов,

получавших финеренон или плацебо ($<0,1\%$). Большинство случаев снижения СКФ у пациентов, получавших финеренон, были легкими или умеренными и разрешались. У пациентов, получавших финеренон, наблюдалось начальное снижение рСКФ (в среднем на $2 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), выраженность которого со временем ослабевала, по сравнению с плацебо. Было показано, что это снижение обратимо после прекращения лечения.

Снижение гемоглобина

В объединенных данных исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD применение финеренона сопровождалось скорректированным на плацебо абсолютным снижением средней концентрации гемоглобина на $0,15 \text{ г/дл}$ и среднего гематокрита на $0,5\%$ после 4 месяцев лечения. Частота возникновения анемии была сопоставима у пациентов, получавших финеренон ($6,5\%$), и пациентов, получавших плацебо ($6,1\%$). Частота серьезных проявлений анемии была низкой и у пациентов, получавших финеренон, и у пациентов, получавших плацебо ($0,5\%$). Изменения гемоглобина и гематокрита были преходящими и достигли сопоставимых значений с теми, которые наблюдались в группе, получавшей плацебо, примерно через 24–32 месяца.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон горячей линии: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Предполагается, что наиболее вероятным проявлением передозировки будет гиперкалиемия.

Лечение

При развитии гиперкалиемии следует проводить стандартное лечение.

Маловероятно, что финеренон эффективно удаляется с помощью гемодиализа, учитывая, что его фракция, связанная с белками плазмы крови, составляет примерно 90 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие препараты; антагонисты альдостерона.

Код АТХ: C03DA05

Механизм действия

Финеренон является нестероидным селективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (MR), которые активируются альдостероном и кортизолом и регулируют транскрипцию генов. Его связывание с MR приводит к образованию специфического комплекса рецептора с лигандом, который блокирует набор транскрипционных коактиваторов, участвующих в экспрессии провоспалительных и профиброзных медиаторов.

Фармакодинамические эффекты

В FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях III фазы у взрослых пациентов с ХБП и

СД2, относительное снижение соотношения альбумина к креатинину в моче (ОАКр) с поправкой на плацебо у пациентов, рандомизированных для приема финеренона, составило 31 % и 32 % соответственно, на 4-м месяце и ОАКр оставалось сниженным на протяжении обоих исследований.

В ARTS-DN, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании фазы IIb у взрослых пациентов с ХБП и СД2, относительное снижение ОАКр с поправкой на плацебо на 90-е сутки составило 25 % и 38 % у пациентов, получавших финеренон 10 мг и 20 мг один раз в сутки соответственно.

Электрофизиология сердца

Специальное исследование QT у 57 здоровых участников показало, что финеренон не влияет на реполяризацию сердца. Не было никаких указаний на удлинение QT/QTc после воздействия однократных доз финеренона 20 мг (терапевтических) или 80 мг (сверхтерапевтических).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD изучали влияние финеренона по сравнению с плацебо на почки и сердечно-сосудистую систему (ССС) у взрослых пациентов с ХБП и СД2. Пациенты получали всю стандартную терапию, включая максимальную переносимую дозу ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА). Пациенты с диагностированной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и пациенты класса II-IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца были исключены по причине рекомендации класса 1A для терапии АМР.

В исследование FIDELIO-DKD включались пациенты, которые имели стойкую альбуминурию (от > 30 мг/г до 5000 мг/г), рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² и концентрацию калия в сыворотке крови менее 4,8 ммоль/л при скрининге.

Первичной комбинированной конечной точкой в исследовании FIDELIO-DKD было время до развития почечной недостаточности (определяемой как длительный диализ или трансплантация почки, или устойчивое снижение рСКФ до < 15 мл/мин/1,73 м² в течение как минимум 4 недель), устойчивое снижение рСКФ на 40 % или более по сравнению с исходным значением в течение не менее 4 недель или смерть вследствие заболевания почек. Ключевой вторичной комбинированной конечной точкой было время наступления смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности.

В общей сложности 5674 пациента были случайным образом распределены для приема финеренона (N = 2833) или плацебо (N = 2841) и включены в анализ. Медиана наблюдения составила 2,6 года. Дозу финеренона можно было регулировать от 10 мг до 20 мг один раз в день в ходе исследования, главным образом на основе концентрации калия в сыворотке крови. На 24-м месяце из пациентов, получавших финеренон, 67 % получали 20 мг один раз в день, 30 % – 10 мг один раз в день и у 3 % был перерыв в лечении.

После окончания исследования жизненный статус был получен у 99,7 % пациентов. Исследуемая популяция на 63 % состояла из европеоидов, 25 % монголоидов и 5 % негроидов. Средний возраст при включении в исследование составлял 66 лет, 70 % пациентов были мужского пола. На исходном уровне среднее значение рСКФ составило 44,3 мл/мин/1,73 м², при этом у 55 % пациентов рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², медиана ОАКр составляла 852 мг/г, а средняя концентрация гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) составляла 7,7 %, у 46 % было атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, у 30 % была ишемическая болезнь сердца, у 8 % – сердечная недостаточность, а среднее артериальное давление составляло 138/76 мм. рт. ст. Средняя продолжительность СД2 на исходном уровне составляла 16,6 года, диабетическая ретинопатия и диабетическая нейропатия в анамнезе были зарегистрированы у 47 % и 26 % пациентов соответственно. Исходно почти все пациенты принимали иАПФ (34 %) или БРА (66 %), 97 % пациентов принимали один или несколько противодиабетических препаратов (инсулин [64 %], бигуаниды [44 %], агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [арГПП-1] [7 %], ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [иНГЛТ-2] [5 %]). Другими лекарственными препаратами, которые чаще всего принимали в начале исследования, были статины (74 %) и блокаторы кальциевых каналов (63 %).

Статистически значимая разница в пользу финеренона была показана для первичной комбинированной конечной точки и ключевой вторичной комбинированной конечной точки (см. рисунок 1/ таблицу 4 ниже). Эффект лечения для первичных и ключевых вторичных конечных точек в целом был однородным для разных подгрупп, независимо от региона, рСКФ, ОАКр, систолического артериального давления (АД) и HbA1c на исходном уровне.

В исследование FIGARO-DKD включались пациенты, которые имели стойкую альбуминурию с ОАКр от ≥ 30 мг/г до < 300 мг/г и рСКФ от 25 до 90 мл/мин/1,73 м² или с ОАКр ≥ 300 мг/г и рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² при скрининге. Концентрация калия в сыворотке крови пациентов должна была быть $\leq 4,8$ ммоль/л при скрининге.

Первичной комбинированной конечной точкой было время наступления смерти от

сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности. Вторичной комбинированной конечной точкой было время до развития почечной недостаточности, устойчивое снижение рСКФ на 40 % или более по сравнению с исходным значением в течение не менее 4 недель или смерть вследствие заболевания почек.

В общей сложности 7352 пациента были случайным образом распределены для приема финеренона (N = 3686) или плацебо (N = 3666) и включены в анализ. Медиана наблюдения составила 3,4 года. В ходе исследования дозу финеренона или плацебо можно было регулировать от 10 мг до 20 мг один раз в день, главным образом на основе концентрации калия в сыворотке крови. На 24-м месяце из пациентов, получавших финеренон, 82 % получали 20 мг один раз в день, 15 % – 10 мг один раз в день и у 3 % был перерыв в лечении. После окончания исследования жизненный статус был получен у 99,8 % пациентов. Исследуемая популяция на 72 % состояла из европеоидов, 20 % монголоидов и 4 % негроидов. Средний возраст при включении в исследование составлял 64 года, 69 % пациентов были мужского пола. На исходном уровне среднее значение рСКФ составило 67,8 мл/мин/1,73 м², при этом у 62 % пациентов рСКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м², медиана ОАКр составляла 308 мг/г, а средняя концентрация гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) составляла 7,7 %, у 45 % пациентов было атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, у 8 % – сердечная недостаточность в анамнезе, а среднее артериальное давление составляло 136/77 мм. рт. ст. Средняя продолжительность СД2 на исходном уровне составляла 14,5 года, диабетическая ретинопатия и диабетическая нейропатия в анамнезе были зарегистрированы у 31 % и 28 % пациентов, соответственно. Исходно почти все пациенты принимали иАПФ (43 %) или БРА (57 %), 98 % пациентов принимали один или несколько противодиабетических препаратов (инсулин [54 %], бигуаниды [69 %], арГПП-1 [7 %], иНГЛТ-2 [8 %]). Другими лекарственными препаратами, которые чаще всего принимали в начале исследования, были статины (71 %).

Статистически значимая разница в пользу финеренона была показана для сердечно-сосудистой первичной комбинированной конечной точки (см. рисунок 2/таблицу 5 ниже). Эффект лечения для первичной конечной точки в целом был однородным для разных подгрупп, независимо от региона, рСКФ, ОАКр, систолического АД и HbA1c на исходном уровне.

В группе финеренона наблюдалась более низкая частота событий вторичной комбинированной точки в виде почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ на 40 % и более или смерти вследствие заболевания почек по сравнению с плацебо, однако это различие не достигло статистической значимости (см. таблицу 5 ниже). Эффект лечения

для почечной вторичной комбинированной конечной точки был одинаковым во всех подгруппах pСКФ на исходном уровне, но для подгруппы пациентов с ОАКр < 300 мг/г ОР составило 1,16 (95 % ДИ 0,91; 1,47), а для подгруппы пациентов с ОАКр ≥ 300 мг/г ОР составило 0,74 (95 % ДИ 0,62; 0,90).

Дополнительные заданные вторичные точки «время до события» включены в таблицу 5.

Таблица 4: Анализ первичных и вторичных конечных точек (и их отдельных компонентов) в исследовании III фазы FIDELIO-DKD

	Фириалта* (N = 2833)		Плацебо (N = 2841)		Эффект терапии
	N (%)	Частота явления/ 100 пац.- лет	N (%)	Частота явления/ 100 пац.- лет	ОР (95 % ДИ)
Первичная почечная комбинированная конечная точка и ее компоненты					
Комбинированная конечная точка: почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ ≥ 40 % или смерть вследствие заболевания почек	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Почечная недостаточность	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Устойчивое снижение рСКФ на ≥ 40 %	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Смерть вследствие заболевания почек	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Ключевая вторичная сердечно-сосудистая комбинированная конечная точка и ее компоненты					
Комбинированная конечная точка: смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по причине сердечной недостаточности	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
Нефатальный ИМ	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Нефатальный инсульт	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)

Вторичные конечные точки эффективности					
Смерть по любым причинам	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07)**
Госпитализация по любым причинам	1263 (44,6)	22,56	1321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02)**
Комбинированная конечная точка: почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ ≥ 57 % или смерть вследствие заболевания почек	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90)**

* Лечение 10 мг или 20 мг один раз в день в дополнение к максимально переносимым обозначенным дозам иАПФ или БРА.

** p = статистически не значимо после поправки на множественность сравнений

ДИ: доверительный интервал

ОР: отношение рисков

пац.-лет: пациенто-лет

Рисунок 1: Время до развития почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ ≥ 40 % от исходного уровня или смерти вследствие заболевания почек в исследовании FIDELIO-DKD

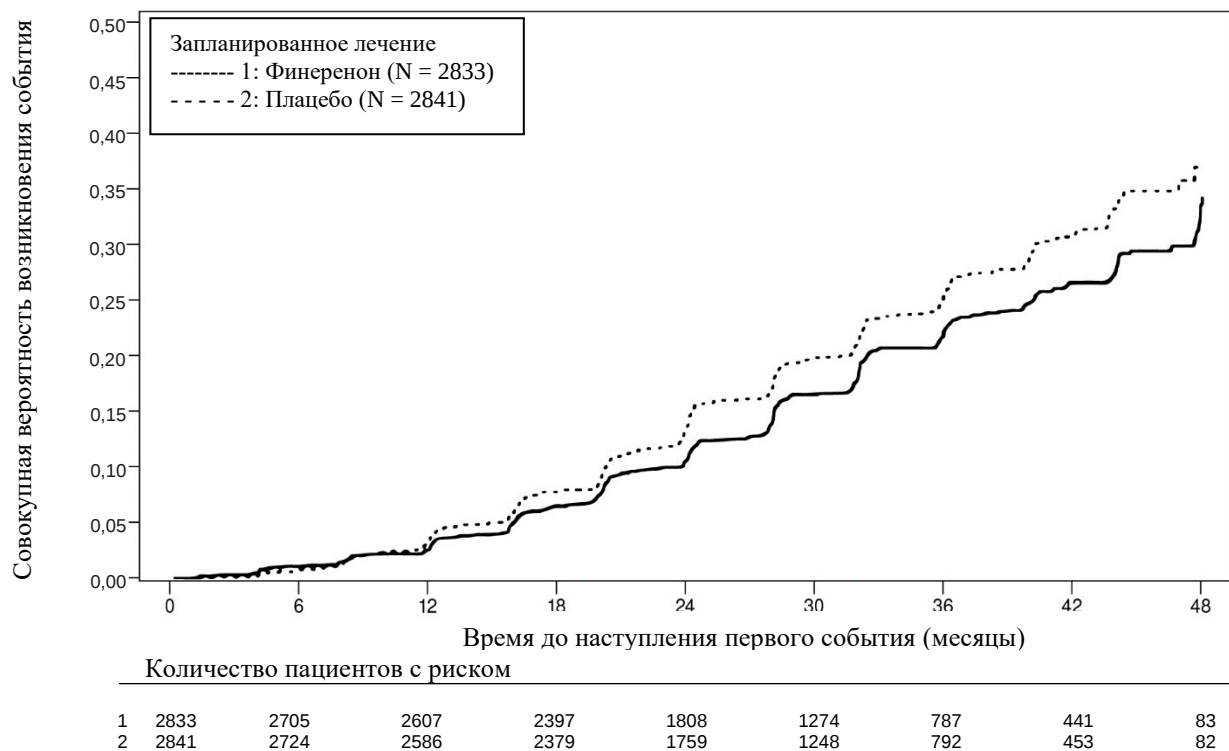


Таблица 5: Анализ первичных и вторичных конечных точек (и их отдельных компонентов) в исследовании III фазы FIGARO-DKD

	Фириалта* (N = 3686)		Плацебо (N = 3666)		Эффект терапии
	N (%)	Частота явления/ 100 пац.- лет	N (%)	Частота явления/ 100 пац.- лет	ОР (95 % ДИ)
Первичная сердечно-сосудистая комбинированная конечная точка и ее компоненты					
Комбинированная конечная точка: смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по причине сердечной недостаточности	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
Нефатальный ИМ	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
Нефатальный инсульт	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)
Вторичная почечная комбинированная конечная точка и ее компоненты					
Комбинированная конечная точка: почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ ≥ 40 % или смерть вследствие заболевания почек	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689**
Почечная недостаточность	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
Устойчивое снижение рСКФ на ≥ 40 %	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
Смерть вследствие заболевания почек	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Вторичные конечные точки эффективности					
Смерть по любым причинам	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04)**

Госпитализация по любым причинам	1573 (42,7)	16,91	1605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04)**
Комбинированная конечная точка: почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ ≥ 57 % или смерть вследствие заболевания почек	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99)**

* Лечение 10 мг или 20 мг один раз в день в дополнение к максимально переносимым обозначенным дозам иАПФ или БРА.

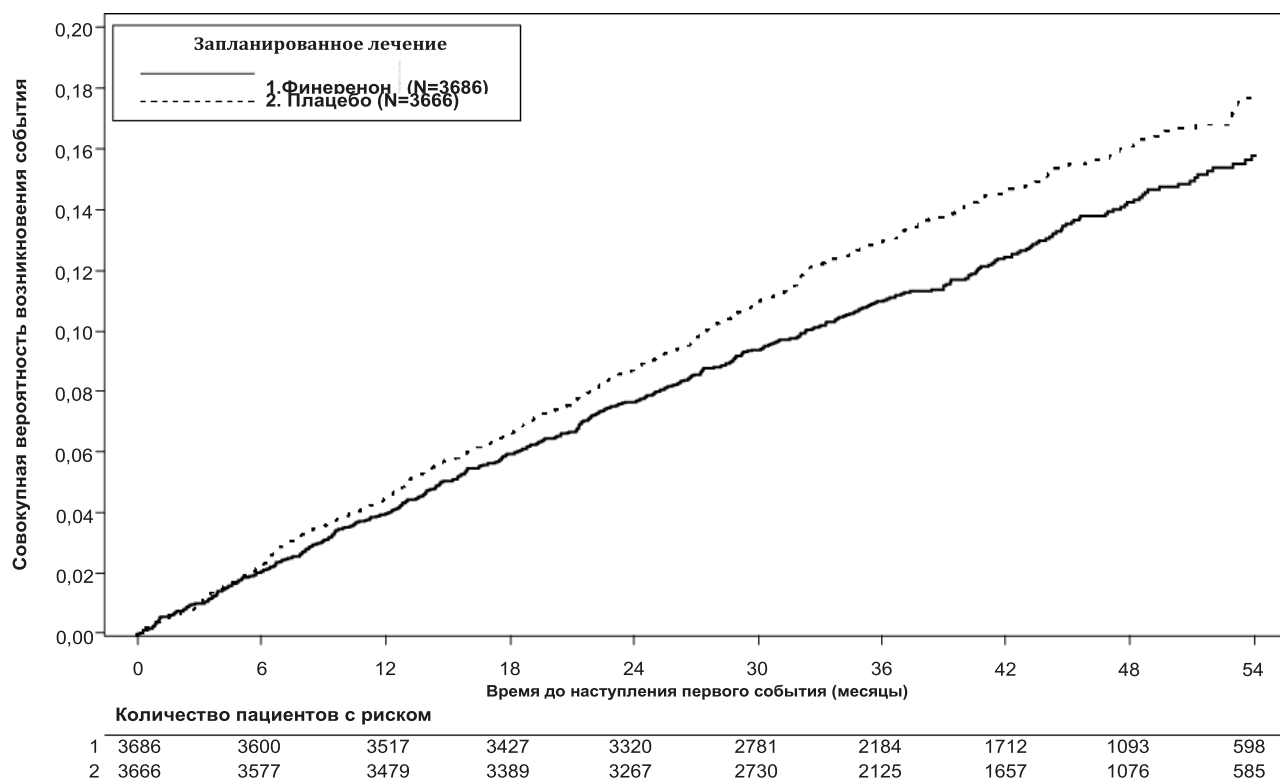
** статистически не значимо после поправки на множественность сравнений

ДИ: доверительный интервал

ОР: отношение рисков

пац.-лет: пациенто-лет

Рисунок 2: Время до наступления смерти вследствие ССЗ, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности в исследовании FIGARO-DKD



5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Финеренон практически полностью абсорбируется после перорального приема. Абсорбция происходит быстро, максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) достигается между 0,5 и

1,25 часами после приема таблетки натошак. Абсолютная биодоступность финеренона составляет 43,5 % из-за первичного метаболизма в стенке кишечника и печени. Финеренон является субстратом переносчика эффлюкса Р-гликопротеина *in vitro*, что, однако, не считается релевантным для его абсорбции *in vivo* из-за высокой проницаемости финеренона.

Эффект от приема пищи

Прием пищи с высоким содержанием жиров и калорий увеличивал AUC финеренона на 21 %, снижал C_{max} на 19 % и увеличивал время достижения C_{max} до 2,5 часов. Поскольку данные результаты не считаются клинически значимыми, финеренон можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии ($V_{в\text{ равн. сост.}}$) финеренона составляет 52,6 л. Связывание финеренона с белками плазмы крови человека *in vitro* составляет 91,7 %, при этом сывороточный альбумин является основным связывающим белком.

Биотрансформация

Приблизительно 90 % метаболизма финеренона опосредуется CYP3A4, а 10 % - CYP2C8. В плазме были обнаружены четыре основных метаболита. Все метаболиты фармакологически неактивны.

Элиминация

Выведение финеренона из плазмы происходит быстро с периодом полувыведения ($t_{1/2}$) приблизительно от 2 до 3 часов. Системный клиренс финеренона из крови составляет около 25 л/ч. Около 80 % принятой дозы выводится с мочой, и примерно 20 % дозы выводится через кишечник. Выведение происходит почти полностью в форме метаболитов, в то время как выведение неизмененного финеренона представляет собой второстепенный путь (<1 % дозы в моче в результате клубочковой фильтрации, <0,2 % при выведении через кишечник).

Линейность

Фармакокинетика финеренона линейна в исследованном диапазоне доз от 1,25 до 80 мг, принимаемых разовой дозой в виде таблеток.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 2827 пациентов, получавших финеренон в исследовании FIDELIO-DKD, 58 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 15 % – 75 лет и старше. Из 3683 пациентов, получавших

финеренон в исследовании FIGARO-DKD, 52 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 15 % – 75 лет и старше. В обоих исследованиях никаких общих различий в безопасности или эффективности между этими пациентами и более молодыми пациентами не наблюдалось.

В исследовании I фазы ($N = 48$) у пожилых здоровых участников (в возрасте ≥ 65 лет) концентрация финеренона в плазме крови была выше, чем у более молодых здоровых участников (в возрасте ≤ 45 лет), при этом средние значения AUC и $C_{\max}$ были на 34 % и 51 % выше у пожилых людей (см. раздел 4.2.). Популяционно-фармакокинетический анализ не выявил возраст в качестве ковариаты для AUC или $C_{\max}$ финеренона.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность легкой степени (клиренс креатинина [CL_{CR}] от 60 до <90 мл/мин) не влияла на AUC и $C_{\max}$.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек ($CL_{CR} \geq 90$ мл/мин), влияние умеренной (CL_{CR} от 30 до <60 мл/мин) или тяжелой ($CL_{CR} <30$ мл/мин) степеней почечной недостаточности на AUC финеренона было сходным и значения AUC возрастали на 34–36 %. Умеренная или тяжелая степень почечной недостаточности не влияла на $C_{\max}$ (см. раздел 4.2.).

Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, предполагается, что финеренон не будет выводиться при проведении диализа.

Печеночная недостаточность

Не наблюдалось изменений в экспозиции финеренона у пациентов с циррозом и печеночной недостаточностью легкой степени (см. раздел 4.2.).

У пациентов с циррозом и печеночной недостаточностью умеренной степени общая AUC и AUC несвязанного финеренона были увеличены на 38 % и 55 %, соответственно, при этом изменений $C_{\max}$ по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы не наблюдалось (см. раздел 4.2.). Данные по пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени отсутствуют (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Масса тела

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что масса тела является ковариатой для $C_{\max}$ финеренона. У пациента с массой тела 50 кг $C_{\max}$ оценивается на 38–51 % выше по сравнению с субъектом массой 100 кг. Коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется (см. раздел 4.2.).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Отношение концентрация-эффект с течением времени для ОАКр было охарактеризовано моделью максимального эффекта, указывающей на насыщение при высоких степенях воздействия. Прогнозируемое моделью время для достижения полного (99 %) устойчивого эффекта лекарственного препарата на ОАКр составляло 138 дней. Фармакокинетический (ФК) период полувыведения составлял 2–3 часа, и стабильное состояние ФК было достигнуто через 2 дня, что указывает на не прямое и отсроченное влияние на фармакодинамические параметры.

Клинические исследования без значимых взаимодействий между лекарственными средствами

Одновременный прием гемфиброзила (600 мг два раза в день), мощного ингибитора CYP2C8, увеличивал средние значения AUC и $C_{\max}$ финеренона в 1,1 раза и в 1,2 раза, соответственно. Данный факт не считается клинически значимым.

Предшествующее и совместное лечение ингибитором протонной помпы омепразолом (40 мг один раз в сутки) не оказывало влияния на среднюю AUC и среднюю $C_{\max}$.

Одновременный прием антацида гидроксида алюминия и гидроксида магния (70 мг-экв) не влиял на среднюю AUC финеренона и снижал его среднюю $C_{\max}$ на 19 %. Данный факт не считается клинически значимым.

In vivo режим многократного приема финеренона 20 мг один раз в день в течение 10 дней не оказывал существенного влияния на AUC маркерного субстрата CYP3A4 мидазолама. Следовательно, можно исключить клинически значимое ингибирование или индукцию CYP3A4 финереноном.

Однократная доза 20 мг финеренона также не оказывала клинически значимого влияния на AUC и $C_{\max}$ маркерного субстрата CYP2C8 репаглинида. Финеренон не ингибирует CYP2C8.

Отсутствие взаимного фармакокинетического влияния было продемонстрировано между финереноном и субстратом CYP2C9 варфарином, а также между финереноном и субстратом P-gp дигоксином.

Многократные дозы 40 мг финеренона один раз в день не оказывали клинически значимого эффекта на AUC и $C_{\max}$ белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) и субстрата органических анионтранспортирующих полипептидов (OATP) розувастатина.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований по оценке

фармакологической безопасности, токсичности при однократном введении дозы препарата, токсичности при повторном введении доз препарата, генотоксичности, фототоксичности, канцерогенного потенциала и влияния на репродуктивную функцию мужчин и женщин, не указывают на наличие особых факторов риска для человека.

Токсичность повторной дозы

У собак было обнаружено снижение массы и размера предстательной железы при несвязанном AUC примерно в 10–60 раз больше, чем у людей. Доза, свободная от токсинов, обеспечивает запас прочности около 2.

Канцерогенный потенциал

В 2-летних исследованиях канцерогенности финеренон не показал канцерогенного потенциала у самцов и самок крыс или самок мышей. У самцов мышей финеренон привел к увеличению клеток аденомы из лейдиговских клеток в дозе, представляющей 26-кратное значение AUC несвязанного препарата в организме человека. Доза, представляющая 17-кратное значение AUC несвязанного препарата, в организме человека не вызывает какие-либо опухоли. На основании известной чувствительности грызунов к развитию таких опухолей и основанного на фармакологии механизма при сверхтерапевтических дозах, а также адекватных границ безопасности, увеличение количества опухолей из лейдиговских клеток у самцов мышей не имеет клинической значимости.

Токсичное влияние на развитие плода

При исследовании эмбриофетотоксичности у крыс финеренон приводил к снижению массы плаценты и появлению признаков токсичности для плода, включая снижение массы плода и замедленной оссификации при токсической дозе для матери 10 мг/кг/день, что соответствует значению AUC несвязанного препарата, в 19 раз превышающему значение AUC несвязанного препарата в организме человека. При дозе 30 мг/кг/день частота висцеральных и скелетных изменений увеличивалась (небольшой отек, укороченная пуговина, слегка увеличенный родничок), у одного плода наблюдались сложные пороки развития, включая редкую деформацию (двойная дуга аорты) при значении AUC несвязанного препарата в 25 раз больше, чем в организме человека. Дозы без каких-либо результатов (низкая доза для крыс, высокая доза для кроликов) обеспечивали 10–13-кратный предел безопасности для значения AUC несвязанного препарата. Таким образом, данные на крысах не повышают опасения по поводу вреда для плода.

Когда крысы подвергались воздействию во время беременности и лактации в исследовании пред- и постнатального развития токсичности, наблюдались повышенная смертность

детенышей и другие нежелательные реакции (меньшая масса детеныша, задержка разворачивания ушной раковины) при повышении AUC несвязанного препарата примерно в 4 раза по сравнению со значением AUC несвязанного препарата, ожидаемой у людей. Кроме того, потомство показало слегка повышенную двигательную активность, но никаких других нейроповеденческих изменений, начиная примерно со значения AUC несвязанного препарата, в 4 раза превышающего ожидаемое значение AUC несвязанного препарата у человека. Доза без каких-либо результатов обеспечивала границу безопасности около 2 для значения AUC несвязанного препарата. Повышенная двигательная активность у потомства может указывать на потенциальный риск для плода. Кроме того, на основании результатов исследования у детенышей нельзя исключить наличие риска для новорожденных/младенцев.

Женская фертильность

Финеренон вызывал снижение женской фертильности (снижение количества желтых тел и мест имплантации), а также признаки ранней эмбриональной токсичности (увеличение пост-имплантационной потери и снижение числа жизнеспособных плодов) приблизительно при 21-кратном превышении значения AUC несвязанного препарата у человека. Кроме того, было обнаружено снижение веса яичников при повышении AUC несвязанного препарата примерно в 17 раз по сравнению со значением AUC несвязанного препарата у человека. Не было обнаружено влияния на женскую фертильность и раннее эмбриональное развитие при значении AUC несвязанного препарата, в 10 раз превышающего значение AUC несвязанного препарата у человека. Следовательно, результаты, полученные на самках крыс, указывают на низкое клиническое значение влияния препарата на фертильность (см. раздел 4.6.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фириалта, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

целлюлоза микрокристаллическая

натрия кроскармеллоза

гипромеллоза 5 cP

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

лак светло-розовый

или альтернативно

железа оксид красный (Е 172)

гипромеллоза 5 сР

тальк

титана диоксид

Фириалта, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

целлюлоза микрокристаллическая

натрия кроскармеллоза

гипромеллоза 5 сР

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

лак светло-желтый

или альтернативно

железа оксид желтый (Е 172)

гипромеллоза 5 сР

тальк

титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или по 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлорид-поливинилдихлоридной. По 1, 2 или 7 блистеров по 14 таблеток или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, имеющую контроль первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия
Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Телефон: +7 495 231 12 00

В Республике Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 Алматы, ул. Тимирязева 42, пав. 15, офис 301

Телефон: +7 727 258 80 40

В Республике Беларусь:

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54

Телефон: +375 17 239 54 20

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002030)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23.03.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фириалта доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>