

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ФИНЕРЕНОН - ОРВИЛЛЕ

Торговое название препарата: Финеренон - Орвилле

Действующее вещество (МНН): финеренон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

активное вещество: финеренон 10 мг, 20 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (101), моногидрат лактозы (мелкий), кроскармеллоза натрия, гипромеллоза (5 сП)/гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сП), лаурилсульфат натрия, стеарат магния, Опадрай 20В180001 белый, красный оксид железа, вода очищенная.

Описание: таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой светло – розового цвета, с разделительной риской, с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: сердечно-сосудистая система, диуретики, калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона.

Код АТХ: C03DA05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Финеренон — нестероидный селективный антагонист минералкортикоидного рецептора (MR), который активируется альдостероном и кортизолом и регулирует транскрипцию генов. Связывание с MR приводит к образованию специфического комплекса рецептор-лиганд, который блокирует привлечение транскрипционных коактиваторов, участвующих в экспрессии провоспалительных и профиброзных медиаторов.

Фармакодинамические эффекты

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях III фазы FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD с участием взрослых пациентов с ХБП и сахарным диабетом 2 типа относительное снижение соотношения альбумина к креатинину в моче (UACR) с поправкой на плацебо у пациентов, рандомизированных в группу финеренона, составило 31% и 32% соответственно на 4-м месяце, и UACR оставался сниженным на протяжении обоих исследований.

В ARTS-DN, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании фазы IIb у взрослых пациентов с ХБП и сахарным диабетом 2 типа, относительное снижение UACR с поправкой на плацебо на 90-й день составило 25% и 38% у пациентов, получавших финеренон в дозе 10 мг и 20 мг один раз в день соответственно.

Кардиоэлектрофизиология

Специальное исследование интервала QT с участием 57 здоровых участников показало, что финеренон не влияет на реполяризацию сердца. Не было выявлено никаких признаков удлинения интервала QT/QTc под воздействием финеренона после однократного приема 20 мг (терапевтическая доза) или 80 мг (супратерапевтическая доза).

Детская популяция.

Лицензирующий орган отложил обязательство по представлению результатов исследований препарата Финеренон в одной или нескольких подгруппах детской популяции при лечении хронической болезни почек.

Фармакокинетика

Всасывание

Финеренон практически полностью абсорбируется после приема внутрь. Абсорбция происходит быстро, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) достигаются через 0,5–1,25 часа после приема таблетки натошак. Абсолютная биодоступность финеренона составляет 43,5% благодаря метаболизму при первом прохождении через стенку кишечника и печень. Финеренон является субстратом эффлюксного транспортера Р-гликопротеина *in vitro*, однако, это не считается значимым для его абсорбции *in vivo* из-за высокой проницаемости финеренона.

Влияние пищи

Приём пищи с высоким содержанием жиров и калорий увеличивает AUC финеренона на 21%, снижает C_{max} на 19% и увеличивает время достижения C_{max} до 2,5 часов. Поскольку это не считается клинически значимым, финеренон можно принимать как с пищей, так и без неё.

Распределение

Объем распределения финеренона в состоянии равновесия (V_{ss}) составляет 52,6 л. Связывание финеренона с белками плазмы человека *in vitro* составляет 91,7%, причем основным связывающим белком является сывороточный альбумин.

Биотрансформация

Примерно 90% метаболизма финеренона опосредовано изоферментом CYP3A4 и 10% — изоферментом CYP2C8. В плазме обнаружены четыре основных метаболита. Все метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

Выведение финеренона из плазмы происходит быстро, период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет около 2–3 часов. Системный клиренс финеренона из крови составляет около 25 л/ч. Около 80% введенной дозы выводится с мочой, а около 20% — с калом. Выведение осуществляется почти исключительно в виде метаболитов, в то время как выведение неизмененного финеренона представляет собой второстепенный путь (<1% дозы с мочой за счет клубочковой фильтрации, <0,2% с калом).

Линейность

Фармакокинетика финеренона линейна в исследованном диапазоне доз от 1,25 до 80 мг, принимаемых в виде таблеток для однократного приема.

Особые группы населения

Пожилые люди

Из 2827 пациентов, получавших финеренон в исследовании FIDELIO-DKD, 58% были в возрасте 65 лет и старше, а 15% — в возрасте 75 лет и старше. Из 3683 пациентов, получавших финеренон в исследовании FIGARO-DKD, 52% были в возрасте 65 лет и старше, а 13% — в возрасте 75 лет и старше.

В обоих исследованиях не наблюдалось общих различий в безопасности или эффективности между этими пациентами и более молодыми пациентами.

В I фазе исследования (N = 48) у пожилых здоровых участников (≥ 65 лет) наблюдались более высокие концентрации финеренона в плазме, чем у молодых здоровых участников (≤ 45 лет), при этом средние значения AUC и C_{max} у пожилых людей были на 34% и 51% выше. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил возраст в качестве ковариата для AUC или C_{max} финеренона.

Почечная недостаточность

Легкая почечная недостаточность (клиренс креатинина [CL_{CR}] от 60 до <90 мл/мин) не влияет на AUC и C_{max} финеренона.

Влияние умеренной (CL_{CR} от 30 до <60 мл/мин) или тяжелой (CL_{CR} <30 мл/мин) почечной недостаточности на AUC финеренона было аналогичным, с увеличением на 34–36%. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность не оказывала влияния на C_{max} .

Из-за высокой степени связывания с белками плазмы финеренон, как ожидается, не будет поддаваться диализу.

Печеночная недостаточность

Изменений в экспозиции финеренона у пациентов с циррозом и легкой печеночной недостаточностью не наблюдалось.

У пациентов с циррозом печени и умеренной печеночной недостаточностью общая и несвязанная AUC финеренона увеличились на 38% и 55% соответственно, тогда как никаких изменений C_{max} по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы не наблюдалось.

Данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Масса тела

Популяционный фармакокинетический анализ выявил, что масса тела является ковариатом C_{max} финеренона. C_{max} у пациента с массой тела 50 кг оценивалась на 38–51% выше, чем у пациента с массой тела 100 кг. Корректировка дозы в зависимости от массы тела не требуется.

Зависимость концентрации от эффекта с течением времени для UACR характеризовалась моделью максимального эффекта, указывающей на насыщение при высоких концентрациях. Прогнозируемое моделью время достижения полного (99%) равновесного эффекта препарата на UACR составило 138 дней. Период полувыведения фармакокинетики (ПК) составил 2–3 часа, а равновесное состояние ФК было достигнуто через 2 дня, что указывает на косвенное и отсроченное влияние на фармакодинамические реакции.

Показания к применению

Финеренон показан для снижения риска устойчивого снижения СКФ, терминальной стадии почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых осложнений, нефатального инфаркта миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), связанной с диабетом 2 типа (СД2).

Способ применения и дозы

Рекомендуемая целевая доза составляет 20 мг финеренона один раз в день. Максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мг финеренона один раз в день. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Необходимо измерить уровень калия в сыворотке крови и расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), чтобы определить возможность начала лечения финереноном и подобрать начальную дозу.

- Если уровень калия в сыворотке $\leq 4,8$ ммоль/л, лечение финереноном может быть начато. Для контроля уровня калия в сыворотке см. раздел «Продолжение лечения».
- Если уровень калия в сыворотке $>4,8$ до 5,0 ммоль/л, начало лечения финереноном может быть рассмотрено с дополнительным контролем уровня калия в сыворотке в течение первых 4 недель в зависимости от характеристик пациента и уровня калия в сыворотке.
- Если уровень калия в сыворотке $>5,0$ ммоль/л, лечение финереноном не следует начинать.

Рекомендуемая начальная доза финеренона основывается на уровне рСКФ и представлена в таблице 1.

Таблица 1.

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

Продолжение лечения.

Уровень калия в сыворотке и показатель рСКФ должны быть повторно измерены через 4 недели после начала или возобновления лечения финереноном или увеличения дозы (см.

таблицу 2 для определения продолжения лечения финереноном и корректировки дозы). В дальнейшем уровень калия в сыворотке необходимо периодически измерять, по мере необходимости, исходя из характеристик пациента и уровня калия в сыворотке.

Таблица 2: Продолжение лечения финереноном и коррекция дозы

| | | Текущая доза финеренона (один раз в день) | |
|---|-------------|---|--|
| | | 10 мг | 20 мг |
| Текущий уровень калия в сыворотке (ммоль/л) | <4, 8 | Увеличьте дозу финеренона до 20 мг один раз в день* | Принимать 20 мг один раз в день |
| | >4.8 до 5.5 | Принимать 10 мг один раз в день | Принимать 20 мг один раз в день |
| | >5.5 | Прекратить прием финеренона. Рассмотрите возможность возобновления дозы 10 мг один раз в день, когда концентрация калия в сыворотке $\leq 5,0$ ммоль/л. | Прекратите приём финеренона. Возобновите приём по 10 мг один раз в день, когда уровень калия в крови $\leq 5,0$ ммоль/л. |

*принимать по 10 мг один раз в день, если рСКФ снизился более чем на 30% по сравнению с предыдущим измерением

Начало приема препарата может вызвать первоначальное небольшое снижение расчетной СКФ, которое происходит в течение первых 4 недель после начала терапии, а затем стабилизируется.

Пропущенная доза

Если доза была пропущена, её следует принять, как только пациент об этом узнает, но только в тот же день. Пациенту не следует принимать 2 дозы, чтобы компенсировать пропущенную.

Применение в педиатрии: безопасность и эффективность финеренона у пациентов младше 18 лет не установлены.

Применение у пациентов пожилого возраста: в целом различий в безопасности и эффективности препарата у пациентов пожилого и молодого возраста не наблюдалось. Коррекция дозы не требуется.

Побочные действия

Применение Финеренона может вызвать гиперкалиемию, гипотонию и гипонатриемию.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов
- Одновременное лечение сильными ингибиторами СYP3A4; например, итраканазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин и др.
- Болезнь Аддисона

Лекарственные взаимодействия

Финеренон не следует назначать одновременно с:

-калийсберегающими диуретиками (например, амилорид, триамтерен)

-другими антагонистами минералокортикоидных рецепторов (MRA), например, эплеренон, эсаксеренон, спиронолактон, канренон.

Финеренон следует использовать с осторожностью и контролировать уровень калия в сыворотке при одновременном приеме с:

-добавками калия,

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

Особые указания

Применение во время беременности и в период лактации

Беременность:

Данные о применении финеренона во время беременности отсутствуют.

Лактация:

Данные о наличии финеренона или его метаболитов в грудном молоке, влиянии на грудного ребенка или влиянии препарата на выработку молока отсутствуют.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Финеренон не влияет на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами.

Передозировка

При подозрении на передозировку следует немедленно прервать лечение финереноном. Наиболее вероятным проявлением передозировки является гиперкалиемия. При развитии гиперкалиемии следует начать стандартную терапию. Эффективное выведение финеренона с помощью гемодиализа маловероятно, поскольку его фракция, связанная с белками плазмы, составляет около 90%.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг.

Блистерная алюминиевая упаковка по 10 таблеток.

По 3 блистеру в коробке из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец и производитель

Incepta Pharmaceuticals Ltd.

Адрес: Dewan Idris Road, Bara Rangamatia, Zirabo, Ashulia, Savar, Dhaka, Бангладеш

Адрес головного офиса: 40, Shahid Tajuddin Ahmed Sarani;

Tejgaon I/A, Dhaka-1208; Бангладеш

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Республика Узбекистан, г. Ташкент 100179, Алмазарский р-н, Массив Чимбай 5 А,

Тел.: +998712292709.