

## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ФИНЕРЕНОН - ОРВИЛЛЕ

**Препаратнинг савдо номи:** Финеренон – Орвилле

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** финеренон

**Дори шакли:** плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

**Таркиби:**

*фаол модда:* 10 мг, 20 мг финеренон;

*ёрдамчи моддалар:* микрокристалл целлюлоза (101), лактоза моногидрати (майда), натрий кроскармеллозаси, гипромеллоза (5 сП)/гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сП), натрий лаурилсульфати, магний стеарати, 20В180001 оқ Опадрай, қизил темир сульфати, тозаланган сув.

**Таърифи:** думалоқ шакли, оч-пушти рангли, бир томоннида бўлув рискали плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** юрак қон-томир тизими, диуретиклар, калийсакловчи диуретиклар, альдостерон антагонистлари.

**АТХ коди:** С03DA05.

### Фармакологик хусусиятлари

#### Фармакодинамикаси

##### *Таъсир механизми*

Финеренон - минералкортикоид рецепторининг (MR) ностероид селектив антагонисти бўлиб, у альдостерон ва кортизол томонидан фаоллашади ва ген транскрипциясини тартибга солади. MR га боғланиш проявляганиш ва профибротик медиаторларнинг ифодаланишида иштирок этадиган транскрипция коактиваторларининг жалб қилинишини блоклайдиган ўзига хос рецептор-лиганд комплексининг ҳосил бўлишига олиб келади.

##### *Фармакодинамик таъсирлар*

БСК ва 2-тоифа қандли диабет билан касалланган катта ёшли пациентларда ўтказилган рандомизацияланган, икки томонлама кўр-кўрона, плацебо-назорат остидаги, кўп марказли III фазали FIDELIO-DKD ва FIGARO-DKD тадқиқотларида, финеренон билан танланган пациентлар сийдигида альбумин-креатинин нисбатининг (UACR) плацебо билан мослаштирилган нисбий пасайиши 4-ойда мос равишда 31% ва 32% ни ташкил этди ва UACR иккала тадқиқот давомида ҳам пасайганлигича қолди.

БСК ва 2-тоифа қандли диабет билан касалланган катта ёшли паиентларда ўтказилган рандомизацияланган, икки томонлама кўр-кўрона, плацебо-назорат остидаги, кўп марказли IIb фазали ARTS-DN тадқиқотида, 90-чи куни UACR нинг плацебо билан мослаштирилган нисбий пасайиши кунига бир марта 10 мг ва 20 мг финеренон қабул қилган пациентларда мос равишда 25% ва 38% ни ташкил этди.

##### *Кардиоэлектрофизиологияси*

57 нафар соғлом иштирокчида ўтказилган махсус QT оралиғи тадқиқоти шуни кўрсатдики, финеренон юрак реполяризациясига таъсир қилмайди. 20 мг (терапевтик доза) ёки 80 мг (терапевтик дозадан юқори доза) битта дозадан кейин финеренон томонидан QT/QTc оралиғининг узайиши ҳақида ҳеч қандай белгилар топилмади.

##### *Болалар популяцияси.*

Лицензиялаш органи сурункали буйрак касаллигини даволаш учун бир ёки бир нечта болалар популяциясининг кичик гуруҳларида Финеренон тадқиқотлари натижаларини тақдим этиш мажбуриятини кейинга қолдирди.

## **Фармакокинетикаси**

### *Сўрилиши*

Финеренон ичга қабул қилингандан сўнг деярли тўлиқ сўрилади. Сўрилиш тез бўлади, оч қоринга таблетка қабул қилингандан кейин плазмадаги энг юқори концентрацияга ( $C_{max}$ ) 0,5–1,25 соат ичида эришилади. Финереноннинг мутлақ биокиришимлиги ичак девори ва жигар орқали биринчи ўтиш метаболизми туфайли 43,5% ни ташкил қилади. Финеренон *in vitro* шароитида чиқинди ташувчиси Р-гликопротеиннинг субстратидир; аммо, бу финереноннинг юқори ўтказувчанлиги туфайли *in vivo* сўрилиши учун аҳамиятли деб ҳисобланмайди.

### *Озиқ-овқатни таъсири*

Юқори ёғли, юқори калорияли овқат финереноннинг AUC ни 21% га оширади,  $C_{max}$  ни 19% га камайтиради ва  $C_{max}$  га етиш вақтини 2,5 соатгача узайтиради. Бу клиник жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланмагани учун, финеренон овқат билан ёки овқатсиз қабул қилиниши мумкин.

### *Тарқалиши*

Финереноннинг мувозанат ҳолатидаги тарқалиш ҳажми ( $V_{ss}$ ) 52,6 л ни ташкил қилади. Финереноннинг инсон плазмаси оқсиллари билан *in vitro* боғланиши 91,7% ни ташкил қилади, бунда асосий боғловчи оқсил зардоб альбуминидир.

### *Биотрансформацияси*

Финеренон метаболизмининг тахминан 90% CYP3A4 ва 10% CYP2C8 томонидан амалга оширилади. Плазмада тўртта асосий метаболит аниқланади. Барча метаболитлар фармакологик жиҳатдан фаол эмас.

### *Чиқарилиши*

Финеренон плазмадан тезда чиқарилади, ярим чиқарилиш даври ( $t_{1/2}$ ) тахминан 2-3 соатни ташкил қилади. Финереноннинг қондан тизимли клиренси тахминан соатига 25 л ни ташкил қилади. Қабул қилинган дозанинг тахминан 80% сийдик билан ва тахминан 20% нажас билан чиқарилади. Чиқариш деярли фақат метаболитлар кўринишида содир бўлади, ўзгармаган финереноннинг чиқарилиши эса иккинчи даражали йўл ҳисобланади (дозанинг <1% сийдикда гломеруляр филтрация орқали, <0,2% нажасда).

### *Чизиқлилиқ*

Финереноннинг фармакокинетикаси бир марталик таблеткалар шаклида юбориладиган 1,25 дан 80 мг гача бўлган ўрганилган дозалар оралиғида чизиқли бўлади.

### Аҳолининг махсус гуруҳлари

#### *Кекса ёшли инсонлар*

FIDELIO-DKD тадқиқотида финеренон қабул қилган 2827 пациентларнинг 58% 65 ёш ва ундан катта, 15% 75 ёш ва ундан катта ёшда бўлган. FIGARO-DKD тадқиқотида финеренон қабул қилган 3683 пациентларнинг 52% 65 ёш ва ундан катта, 13% - 75 ёш ва ундан катта ёшлилар бўлган.

Иккала тадқиқотда ҳам бу пациентлар ва ёш пациентлар ўртасида хавфсизлик ёки самарадорликда умумий фарқлар кузатилмади.

I босқич тадқиқотида (N = 48), кекса соғлом одамларда ( $\geq 65$  ёш) финереноннинг плазмадаги концентрацияси ёш соғлом одамларга ( $\leq 45$  ёш) қараганда юқори бўлган, ўртача AUC ва  $C_{max}$  қийматлари кекса ёшли одамларда 34% ва 51% дан юқори бўлган. Популяцион фармакокинетик таҳлил ёшни финеренон AUC ёки  $C_{max}$  учун ковариат сифатида аниқламади.

#### *Буйрак етишмовчилиги*

Енгил буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси [ $CL_{CR}$ ] минутига 60 дан <90 мл гача) финереноннинг AUC ёки  $C_{max}$  га таъсир қилмади.

Ўртача ( $CL_{CR}$  минутига 30 дан <60 мл гача) ёки оғир ( $CL_{CR}$  минутига <30 мл) буйрак етишмовчилигининг финереноннинг AUC га таъсири шунга ўхшаш бўлиб, 34-36% гача ошди. Ўртача ёки оғир буйрак етишмовчилиги  $C_{max}$  га таъсир қилмади.

Плазма оксиллари билан юқори даражада боғланиши туфайли финереноннинг диализ орқали чиқарилиши кутилмайди.

#### *Жигар етишмовчилиги*

Цирроз ва енгил жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда финеренон таъсирида ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмади.

Цирроз ва ўртача жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда умумий ва боғланмаган финеренон AUC мос равишда 38% ва 55% га ошди, соғлом назорат гуруҳига нисбатан эса  $C_{max}$  да ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмади.

Жигар етишмовчилиги оғир бўлган пациентлар тўғрисида маълумотлар мавжуд эмас.

#### *Тана вазни*

Популяцион фармакокинетик таҳлил шуни кўрсатдики, тана вазни финеренон  $C_{max}$  нинг ковариатидир. 50 кг вазнли пациентда  $C_{max}$  100 кг вазнли пациентга қараганда 38–51% юқори деб баҳоланди. Тана вазнига қараб дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

UACR да вақт ўтиши билан концентрация-жавоб муносабати юқори концентрацияларда тўйинганликни кўрсатувчи максимал таъсир нақшлари билан тавсифланган. UACR га тўлиқ (99%) барқарор ҳолатдаги дори таъсирига эришиш учун модел томонидан тахмин қилинган вақт 138 кунни ташкил этди. Фармакокинетик (ФК) ярим чиқарилиш даври 2-3 соатни ташкил этди ва барқарор ФК га 2 кун ичида эришилди, бу эса фармакодинамик жавобларга билвосита ва кечиктирилган таъсирни кўрсатади.

#### **Кўлланилиши**

Финеренон 2-тоифа қандли диабет (2ҚД) билан боғлиқ сурункали буйрак касаллиги (СБК) бўлган катта ёшли пациентларда ГФТ нинг барқарор пасайиши, буйрак касаллигининг охирги босқичи, юрак-қон томир касалиklarини асоратларидан ўлим, ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти ва юрак етишмовчилиги туфайли касалхонага ётқизиш хавфини камайтириш учун кўрсатилади.

#### **Кўллаш усули ва дозалари**

Финеренон тавсия этилган мақсадли дозаси кунига бир марта 20 мг ни ташкил қилади. Финеренонни тавсия этилган максимал дозаси кунига бир марта 20 мг ни ташкил қилади. Таблеткаларни овқат истеъмол қилишдан қатъи назар қабул қилиш мумкин.

Финеренон билан даволашнинг мақсадга мувофиқлигини аниқлаш ва бошланғич дозага тузатиш киритиш учун қон зардобдаги калий ва тахминий гломеруляр филтрация тезлиги (тГФТ) ўлчаниши керак.

- Агар зардобдаги калий  $\leq 4,8$  ммоль/л бўлса, финеренон билан даволашни бошлаш мумкин. Зардобдаги калий мониторинги учун "*Даволашнинг давоми*" бўлимига қаранг.
- Агар зардобдаги калий  $> 4,8$  дан  $5,0$  ммоль/л гача бўлса, пациентнинг хусусиятлари ва зардобдаги калий даражасига қараб, дастлабки 4 ҳафта давомида қўшимча зардобдаги калий мониторинги билан финеренон билан даволашни бошлаш мумкин.
- Агар зардобдаги калий  $> 5,0$  ммоль/л бўлса, финеренон билан даволашни бошламаслик керак.

Финереноннинг тавсия этилган бошланғич дозаси тГФТ га асосланган ва 1-жадвалда келтирилган.

ГФТ (минутига мл/1,73м <sup>2</sup> )	Бошланғич доза
$\geq 60$	20 мг дан кунига бир марта
$\geq 25$ до $< 60$	10 мг дан кунига бир марта
$< 25$	Тавсия этилмайди

#### *Даволашнинг давоми*

Зардобдаги калий ва тГФТ финеренон билан даволаш бошланганидан ёки қайта бошланганидан ёки дозани оширгандан 4 ҳафта ўтгач қайта ўлчаниши керак (финеренонни

давом эттириш ва дозага тузатиш киритишни аниқлаш учун 2-жадвалга қаранг). Зардобдаги калий миқдори кейинчалик пациентнинг хусусиятлари ва зардобдаги калий даражасига қараб вақти-вақти билан ўлчаниши керак.

**2-жадвал: Финеренон билан даволашни давом эттириш ва дозага тузатиш киритиш**

		Финереноннинг жорий дозаси (қунига бир марта)	
		10 мг	20 мг
Зардобда калийни жорий даражаси (ммоль/л)	<4, 8	Финереноннинг дозасини қунига бир марта 20 мг дан кўпайтиринг*	Қунига бир марта 20 мг дан қабул қилиш керак
	>4.8 до 5.5	Қунига бир марта 10 мг дан қабул қилиш керак	Қунига бир марта 20 мг дан қабул қилиш керак
	>5.5	Финеренонни қабул қилишни тўхтатиш керак. Зардобдаги калий концентрацияси ≤5,0 ммоль/л бўлганда, қунига бир марта 10 мг дозани қабул қилишни давом эттиришни кўриб чиқинг.	Финеренонни қабул қилишни тўхтатинг. Қондаги калий даражаси ≤5,0 ммоль/л бўлганда, қунига бир марта 10 мг дан қабул қилишни давом эттиринг.

\*агар тГФТ олдинги ўлчовга нисбатан 30% дан кўпроққа камайган бўлса, қунига бир марта 10 мг дан қабул қилиш керак.

Даволашни бошлаш тахминий ГФТ нинг дастлаб кичик пасайишига олиб келиши мумкин, бу терапиянинг дастлабки 4 ҳафтасида содир бўлади ва кейин барқарорлашади.

*Ўтказиб юборилган доза*

Агар доза ўтказиб юборилган бўлса, пациент бу ҳақда билиши биланок, фақат ўша қуни қабул қилиниши керак. Пациент ўтказиб юборилган дозани қоплаши учун икки дозани қабул қилмаслиги керак.

*Педиатрияда қўлланилиши:* 18 ёшгача бўлган пациентларда финереноннинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

*Кекса ёшли пациентларда қўлланилиши:* умуман олганда, кекса ёшли ва ёш пациентлар ўртасида хавфсизлик ва самарадорликда ҳеч қандай фарқ кузатилмади. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

**Ножўя таъсирлари**

Финеренон гиперкалемия, гипотензия ва гипонатриемия келтириб чиқариши мумкин.

**Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

- Фаол моддага ёки бирон бир ёрдамчи моддага юқори сезувчанлик
- Итраконазол, кетоназол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин ва бошқалар каби кучли СУРЗА4 ингибиторлари билан бир вақтда даволаш.
- Аддисон касаллигида қўллаш мумкин эмас.

**Дориларнинг ўзаро таъсири**

Финеренон қуйидагилар билан бирга буюрилмаслиги лозим:

- калийни тежовчи диуретиклар (масалан, амилорид, триамтерен)
- бошқа минералокортикоид рецепторлари антагонистлари (МРА), масалан, эплеренон, экзаксеренон, спиронолактон, канренон.

Финеренон еҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак ва қуйидагилар билан бирга қўлланилганда зардобдаги калий миқдорини кузатиб бориш керак:

- калий қўшимчалари

- триметоприм ёки триметоприм/сульфаметоксазол билан.  
Финеренонни қўллашни вақтинча тўхтатиш зарур бўлиши мумкин.

### **Махсус кўрсатмалар**

#### ***Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши***

*Ҳомиладорлик:*

Ҳомиладорлик даврида финеренонни қўлланилиши ҳақида маълумотлар йўқ.

*Лактация:*

Она сутида финеренон ёки унинг метаболитларининг мавжудлиги, эмизикли чақалоққа таъсири ёки препаратнинг сут ишлаб чиқаришга таъсири ҳақида маълумотлар йўқ.

#### ***Транспорт воситасини ҳайдаш ва механизмлардан фойдаланиш қобилиятига таъсири***

Финеренон автомобилни ҳайдаш ёки механизмлардан фойдаланиш қобилиятига таъсир қилмайди.

### **Дозани ошириб юборилиши**

Агар дозани ошириб юбориш гумон қилинса, финеренон билан даволаш дарҳол тўхтатилиши керак. Дозани ошириб юборишнинг энг эҳтимолий кўриниши гиперкалиемия ҳисобланади. Агар гиперкалиемия ривожланса, стандарт терапия бошланиши керак. Финеренонни гемодиализ орқали самарали чиқариш эҳтимоли кам, чунки унинг плазма оксигенига боғланган фраксияси тахминан 90% ни ташкил қилади.

### **Чиқарилиш шакли**

10 мг, 20 мг плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

10 та таблеткадан иборат алюминий блистер ўрам.

3 та блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутида.

### **Сақлаш шароити**

30 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

### **Яроқлилиқ муддати**

2 йил.

Ўрамда кўрсатилган яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

### **Дорихоналардан бериш шароити**

Рецепт бўйича.

### **Эгаси ва ишлаб чиқарувчиси**

Incepta Pharmaceuticals Ltd.

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

Бош офис манзили: 40, Shahid Tajuddin Ahmed Sarani;

Tejgaon I/A, Dhaka-1208; Бангладеш

**Ўзбекистон Республикасида дори воситалари сифати бўйича даъволарни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили**

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., 100179, Олмазор тумани, Массив Чимбой 5 А,

Тел.: +998712292709.