

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



FIRIALTA

Finerenone 10mg, 20mg; viên nén bao phim



Bayer AG

*Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ tờ thông tin thuốc trước khi sử dụng
Để biết thêm thông tin, vui lòng hỏi ý kiến bác sĩ*

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Hoạt chất:

Firialta (Finerenone 10 mg): Mỗi viên nén bao phim chứa 10 mg finerenone (micronized - dạng vi hạt).

Firialta (Finerenone 20 mg): Mỗi viên nén bao phim chứa 20 mg finerenone (micronized - dạng vi hạt).

Tá dược:

Firialta (Finerenone 10 mg)

Lõi viên nén: Cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, hypromellose 5 cP (loại 2910), lactose monohydrat, magnesi stearat, natri lauryl sulfat.

Lớp bao phim: Oxyd sắt đỏ, hypromellose 5 cP (loại 2910), talc, titan dioxyd.

Firialta (Finerenone 20 mg)

Lõi viên nén: Cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, hypromellose 5 cP (loại 2910), lactose monohydrat, magnesi stearat, natri lauryl sulfat.

Lớp bao phim: Oxyd sắt vàng, hypromellose 5 cP (loại 2910), talc, titan dioxyd.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm

Firialta (Finerenone 10 mg) viên nén bao phim

Viên nén màu hồng, khối hình bầu dục với chiều dài 10 mm và chiều rộng 5 mm, được khắc số "10" ở một mặt và "FI" ở mặt kia.

Firialta (Finerenone 20 mg) viên nén bao phim

Viên nén màu vàng, khối hình bầu dục với chiều dài 10 mm và chiều rộng 5 mm, được khắc số "20" ở một mặt và "FI" ở mặt kia.



3. CHỈ ĐỊNH

Firialta được chỉ định để làm giảm nguy cơ:

- Giảm độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) kéo dài, bệnh thận giai đoạn cuối, tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh thận mạn (liên quan đến đái tháo đường típ 2).
- Tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhập viện do suy tim, và thăm khám khẩn cấp do suy tim ở bệnh nhân người lớn bị suy tim với phân suất tống máu thất trái (LVEF) ≥ 40%.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

4.1. Trước khi bắt đầu dùng Firialta

Đo nồng độ kali huyết thanh và eGFR trước khi bắt đầu. Không bắt đầu điều trị nếu kali huyết thanh > 5,0 mEq/L (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (6.1)).

4.2. Liều lượng khởi đầu được khuyến cáo

Liều Firialta khởi đầu được khuyến cáo sẽ dựa trên eGFR và được trình bày trong **Bảng 1**.

Bảng 1: Liều lượng khởi đầu được khuyến cáo

eGFR (mL/phút/1,73m ²)	Liều khởi đầu
≥ 60	20 mg uống một lần mỗi ngày
≥ 25 đến < 60	10 mg uống một lần mỗi ngày
< 25	Không nên sử dụng

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt trọn viên thuốc, có thể nghiền và trộn Firialta với nước hoặc thức ăn mềm như là sốt táo, ngay trước khi sử dụng và cho dùng thuốc đường uống (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC (12.2)).

4.3. Theo dõi và điều chỉnh liều

Bệnh thận mạn liên quan đến đái tháo đường típ 2

Liều đích hằng ngày của Firialta khi dùng đường uống là 20 mg

Đo kali huyết thanh 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều (xem **Bảng 2**); nếu mức kali huyết thanh > 4,8 đến 5,0 mEq/L, có thể cân nhắc bắt đầu điều trị Firialta với việc theo dõi thêm mức kali huyết thanh trong vòng 4 tuần đầu dựa trên đánh giá lâm sàng và mức kali huyết thanh (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (6.1)). Đo kali huyết thanh 4 tuần sau khi điều chỉnh liều và định kỳ trong suốt quá trình điều trị, và điều chỉnh liều nếu cần (xem **Bảng 2**) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (6.1) và TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC (8.1.1)).

Bảng 2: Điều chỉnh liều dựa trên nồng độ kali huyết thanh hiện tại và liều hiện tại (Bệnh thận mạn liên quan đến đái tháo đường típ 2)

		Liều Firialta hiện tại	
		10 mg một lần mỗi ngày	20 mg một lần mỗi ngày
Kali huyết thanh hiện tại (mEq/L)	≤ 4,8	Tăng liều lên 20 mg một lần mỗi ngày.*	Duy trì 20 mg một lần mỗi ngày.
	> 4,8 – 5,5	Duy trì 10 mg một lần mỗi ngày.	Duy trì 20 mg một lần mỗi ngày.

	> 5,5	Tạm ngừng Firalta. Cân nhắc bắt đầu lại ở liều 10 mg một lần mỗi ngày khi mức kali huyết thanh $\leq 5,0$ mEq/L.	Tạm ngừng Firalta. Bắt đầu lại ở liều 10 mg một lần mỗi ngày khi mức kali huyết thanh $\leq 5,0$ mEq/L.
--	-------	--	---

* Nếu eGFR đã giảm hơn 30% so với kết quả đo trước đó, hãy duy trì liều 10 mg.

Suy tim với LVEF $\geq 40\%$

Liều hằng ngày mục tiêu của Firalta đối với suy tim (LVEF $\geq 40\%$) tùy thuộc vào chức năng thận (eGFR) khi bắt đầu điều trị Firalta (xem **Bảng 3**).

- Liều hằng ngày mục tiêu là 40 mg đường uống một lần mỗi ngày nếu eGFR khi bắt đầu ≥ 60 mL/phút/1,73m².
- Liều hằng ngày mục tiêu là 20 mg đường uống một lần mỗi ngày nếu eGFR khi bắt đầu ≥ 25 đến < 60 mL/phút/1,73m².

Đo kali huyết thanh và eGFR 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều (xem **Bảng 3**). Đo kali huyết thanh và eGFR 4 tuần sau khi điều chỉnh liều và định kỳ trong suốt quá trình điều trị, và điều chỉnh liều nếu cần (xem **Bảng 3**) (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC** (6.1 & 6.2) và **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC** (8.1.1)).

Bảng 3: Điều chỉnh liều dựa trên nồng độ kali huyết thanh hiện tại, eGFR và liều hiện tại (Suy tim (LVEF $\geq 40\%$))

		Liều Firalta hiện tại		
		10 mg một lần mỗi ngày	20 mg một lần mỗi ngày	40 mg một lần mỗi ngày
Kali huyết thanh hiện tại (mEq/L)	< 5,0	Tăng liều lên 20 mg một lần mỗi ngày*	Duy trì 20 mg một lần mỗi ngày nếu eGFR < 60 mL/phút/1,73 m ² khi bắt đầu. Nếu không, tăng liều lên 40 mg một lần mỗi ngày*	Duy trì 40 mg một lần mỗi ngày.
	$\geq 5,0$ đến $< 5,5$	Duy trì liều hiện tại.		
	$\geq 5,5$ đến $< 6,0$	Tạm ngừng Firalta. Bắt đầu lại ở liều 10 mg một lần mỗi ngày khi mức kali huyết thanh $< 5,5$ mEq/L.	Giảm xuống 10 mg một lần mỗi ngày.	Giảm xuống 20 mg một lần mỗi ngày.
	$\geq 6,0$	Tạm ngừng Firalta. Bắt đầu lại ở liều 10 mg một lần mỗi ngày khi mức kali huyết thanh $< 5,5$ mEq/L.**		

* Nếu eGFR đã giảm hơn 30% so với kết quả đo trước đó, hãy duy trì liều hiện tại.

**Nếu kết quả đo lặp lại mức kali huyết thanh $\geq 5,5$ mEq/L, hãy bắt đầu lại Firalta ở liều 10 mg một lần mỗi ngày khi mức kali huyết thanh $< 5,0$ mEq/L.



4.4. Xử lý khi quên liều

Hướng dẫn bệnh nhân dùng liều thuốc bị quên ngay khi nhớ ra, nhưng chỉ trong cùng ngày. Nếu không thể làm vậy thì bệnh nhân cần bỏ qua liều đó, và uống liều tiếp theo như được chỉ định.

4.5. Sử dụng trên nhóm bệnh nhân đặc biệt

Sử dụng cho bệnh nhi

Hiệu quả và độ an toàn của Firalta chưa được chứng minh cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Sử dụng cho bệnh nhân lão khoa

Trong 6510 bệnh nhân dùng Firalta trong các nghiên cứu FIDELIO-DKD và FIGARO-DKD, 55% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và 14% từ 75 tuổi trở lên. Trong 2993 bệnh nhân dùng Firalta trong nghiên cứu FINEARTS, 79% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, và 43% từ 75 tuổi trở lên. Không quan sát thấy có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hay hiệu lực giữa những bệnh nhân này và những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Không cần điều chỉnh liều.

Suy giảm chức năng gan

Tránh dùng Firalta trên bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nặng (Child Pugh C).

Không khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ hoặc trung bình (Child Pugh A hoặc B).

Cần nhắc theo dõi kali huyết thanh bổ sung ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan trung bình (Child Pugh B) (xem phần *CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG* (4.3) và *ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC* (12.2)).

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Firalta bị chống chỉ định trên bệnh nhân:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này (xem phần *TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC* (7.2)).
- Đang điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (xem phần *TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC* (8.1.1)).
- Bị suy thượng thận.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

6.1. Tăng kali máu

Firalta có thể gây tăng kali máu (xem phần *TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC* (7.1)).

Nguy cơ xuất hiện tăng kali máu tăng lên khi chức năng thận giảm và ở những bệnh nhân có mức kali nền cao hơn hoặc các yếu tố nguy cơ khác của tăng kali máu. Đo kali huyết thanh và eGFR ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị với Firalta và dùng liều tương ứng (xem phần *CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG* (4.1)). Không bắt đầu Firalta nếu mức kali huyết thanh > 5,0 mEq/L.

Đo kali huyết thanh định kỳ trong quá trình điều trị với Firalta và điều chỉnh liều tương ứng (xem phần *CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG* (4.3)). Có thể cần theo dõi thường xuyên hơn với những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết, bao gồm những người đang dùng thuốc đồng thời làm giảm khả



năng bài tiết kali hoặc tăng kali huyết thanh (xem phần *TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC* (8.1.1 & 8.1.2)).

6.2. Giảm chức năng thận ở bệnh nhân bị suy tim

Firialta có thể làm giảm chức năng thận ở bệnh nhân bị suy tim. Trong những trường hợp hiếm gặp, đã quan sát thấy những biến cố nặng liên quan đến giảm chức năng thận, bao gồm các biến cố cần nhập viện (xem phần *TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC* (7.1)).

Đo eGFR ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị hoặc khi dò liều Firialta và dùng liều tương ứng (xem phần *CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG* (4.1, 4.3)). Không khuyến cáo bắt đầu điều trị Firialta cho bệnh nhân bị suy tim và có eGFR < 25 mL/phút/1,73m².

Đo eGFR định kỳ trong khi điều trị duy trì với Firialta ở bệnh nhân bị suy tim. Cân nhắc trì hoãn việc tăng liều hoặc gián đoạn điều trị với Firialta ở bệnh nhân xuất hiện giảm chức năng thận có ý nghĩa lâm sàng.

7. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng sau đây được thảo luận ở những phần khác trong nhãn thuốc:

- Tăng kali máu (xem phần *CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC* (6.1))

7.1. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong những điều kiện rất khác nhau, không thể so sánh trực tiếp tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát thấy trong thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc với tỷ lệ trong thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Bệnh thận mạn liên quan đến đái tháo đường type 2

Tính an toàn của Firialta ở bệnh nhân có bệnh thận mạn liên quan đến đái tháo đường type 2 đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu bản lề, pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đa trung tâm, là FIDELIO-DKD và FIGARO-DKD, trong đó tổng cộng 6510 bệnh nhân đã được điều trị với liều 10 hoặc 20 mg một lần mỗi ngày trong thời gian trung bình lần lượt là 2,2 và 2,9 năm.

Nhìn chung, các biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 32% bệnh nhân sử dụng Firialta và ở 34% bệnh nhân sử dụng giả dược trong nghiên cứu FIDELIO-DKD; kết quả cũng tương tự trong nghiên cứu FIGARO-DKD. Tỷ lệ bệnh nhân ngừng thuốc vĩnh viễn do biến cố bất lợi cũng tương tự nhau trong hai nghiên cứu (6-7% bệnh nhân dùng Firialta và 5-6% bệnh nhân dùng giả dược).

Phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất ($\geq 10\%$) là tăng kali máu (xem *CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC* (6.1)). Nhập viện do tăng kali máu trong nhóm Firialta là 0,9% so với 0,2% ở nhóm giả dược trong cả hai nghiên cứu. Tăng kali máu dẫn đến ngừng điều trị vĩnh viễn ở 1,7% bệnh nhân dùng Firialta so với 0,6% bệnh nhân dùng giả dược ở cả hai nghiên cứu.

Bảng 4 trình bày các phản ứng bất lợi xảy ra phổ biến hơn khi dùng Firialta so với giả dược và ở ít nhất 1% bệnh nhân được điều trị Firialta. Các phản ứng bất lợi được tóm tắt theo hệ cơ quan



MedDRA và sau đó theo tần suất với tần suất thường gặp nhất được xếp lên đầu tiên, sử dụng quy ước sau đây:

- rất thường gặp ($\geq 1/10$)
- thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
- hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
- rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

Bảng 4: Các phản ứng bất lợi được báo cáo trên $\geq 1\%$ bệnh nhân dùng Firalta và thường xuyên hơn so với giả dược (Dữ liệu gộp từ FIDELIO-DKD và FIGARO-DKD)

MedDRA Phân loại theo hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu	Hạ natri máu
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp

Suy tim với LVEF $\geq 40\%$

Tính an toàn của Firalta ở bệnh nhân bị suy tim (LVEF $\geq 40\%$) đã được đánh giá trong nghiên cứu bản lề, pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đa trung tâm FINEARTS-HF, trong đó tổng cộng 2.993 bệnh nhân đã được điều trị với liều Firalta 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg một lần mỗi ngày trong thời gian điều trị trung bình là 2,3 năm.

Hồ sơ an toàn tổng thể của Firalta trong nghiên cứu FINEARTS-HF nhìn chung nhất quán với các phản ứng bất lợi đã được báo cáo trên bệnh nhân bị bệnh thận mạn và đái tháo đường type 2 (Bảng 4). Tuy nhiên, các phản ứng bất lợi liên quan đến giảm chức năng thận đã được báo cáo phổ biến hơn trong nhóm Firalta (18%) so với giả dược (12%) trong FINEARTS-HF. Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất bao gồm suy giảm chức năng thận (7% so với 4%), giảm eGFR (5% so với 4%), tổn thương thận cấp (4% so với 2%) và suy thận (3% so với 2%). Đa số các biến cố được báo cáo ở mức nhẹ đến trung bình. Các biến cố này dẫn đến điều chỉnh liều ở 9% bệnh nhân dùng Firalta so với 4% bệnh nhân dùng giả dược. Nhập viện do các biến cố liên quan đến giảm chức năng thận trong nhóm Firalta là 2,0% so với 1,3% ở nhóm giả dược.

Các chỉ số xét nghiệm

Việc bắt đầu dùng Firalta lúc đầu có thể làm tăng nhẹ nồng độ creatinine trong máu (thay đổi trung bình $< 0,1$ mg/dL) và giảm nhẹ eGFR (thay đổi trung bình 2-3 ml/phút) xảy ra trong vòng 4 tuần bắt đầu trị liệu và sau đó sẽ ổn định. Thay đổi này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Bắt đầu dùng Firalta cũng có thể gây tăng nhẹ mức acid uric huyết thanh. Tình trạng tăng này dường như mất dần theo thời gian.

7.2. Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc trên thị trường

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây đã được báo cáo theo kinh nghiệm sau khi lưu hành finerenone trên thị trường. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ quần thể có quy mô không nhất định nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính chính xác tần suất xuất hiện của phản ứng hay thiết lập được mối quan hệ nhân quả đối với việc sử dụng thuốc:

Quá mẫn: Phù mạch, phát ban và nổi mề đay

Thông báo cho bác sỹ, dược sĩ đối với các phản ứng có hại có thể gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.



8. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

8.1. Tương tác của thuốc

8.1.1. Tác dụng của các thuốc khác lên Firalta

Chất ức chế CYP3A4 mạnh

Firalta là một cơ chất của CYP3A4. Sử dụng đồng thời với một chất ức chế CYP3A4 mạnh làm tăng nồng độ finerenone (xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC (12.2)**), có thể làm tăng nguy cơ gặp phản ứng bất lợi của Firalta. Sử dụng đồng thời Firalta với chất ức chế CYP3A4 mạnh bị chống chỉ định (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Tránh dùng đồng thời với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm.

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình và yếu

Firalta là một cơ chất của CYP3A4. Sử dụng đồng thời với một chất ức chế CYP3A4 trung bình hoặc yếu làm tăng nồng độ finerenone (xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC (12.2)**), có thể làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi của Firalta. Theo dõi kali huyết thanh trong khi bắt đầu dùng thuốc hoặc điều chỉnh liều Firalta hoặc chất ức chế CYP3A4 trung bình hoặc yếu và điều chỉnh liều Firalta cho thích hợp (xem phần **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG (4.1)** và **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC (8.1.2)**).

Các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh và trung bình

Firalta là một cơ chất của CYP3A4. Sử dụng đồng thời Firalta với một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình làm giảm nồng độ finerenone (xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC (12.2)**), có thể làm giảm hiệu lực của Firalta. Tránh dùng đồng thời Firalta với chất cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình.

8.1.2. Tác dụng của Firalta lên các thuốc khác

Cơ chất của CYP2C8

Firalta là chất ức chế CYP2C8 yếu ở liều 40 mg. Firalta làm tăng nồng độ các thuốc là cơ chất của CYP2C8 ở liều 40 mg (xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC (12.2)**), có thể làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi liên quan đến các thuốc này. Theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn về các phản ứng bất lợi do các cơ chất của CYP2C8 nhạy cảm gây ra nếu dùng đồng thời Firalta 40 mg với thuốc đó vì thay đổi nồng độ rất nhỏ cũng có thể dẫn đến phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

8.1.3. Thuốc ảnh hưởng đến mức kali huyết thanh

Cần theo dõi mức kali huyết thanh thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng trị liệu đồng thời với các thuốc hoặc thực phẩm chức năng làm tăng mức kali huyết thanh. (xem phần **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG (4.3)** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (6.1)**).

8.2. Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.



9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

9.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ:

Hiện chưa có dữ liệu về việc sử dụng Firalta trong thai kỳ để đánh giá các nguy cơ liên quan đến thuốc về các khiếm khuyết lớn khi sinh, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi ở thai phụ hoặc thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính lên sự phát triển ở nồng độ gấp khoảng 2 lần nồng độ dự kiến ở người (*xem phần Dữ liệu*). Ý nghĩa lâm sàng của các phát hiện này vẫn chưa rõ ràng.

Nguy cơ nền ước tính về các dị tật nghiêm trọng khi sinh và sảy thai cho quần thể được chỉ định chưa được xác định. Tất cả các ca mang thai đều có nguy cơ nền về dị tật khi sinh, mất thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong quần thể chung tại Hoa Kỳ, nguy cơ nền ước tính về các dị tật nghiêm trọng khi sinh và sảy thai cho các ca mang thai được nhận biết trên lâm sàng lần lượt là 2 đến 4% và 15 đến 20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Trong nghiên cứu độc tính phôi thai ở chuột cống, finerenone dẫn đến giảm trọng lượng nhau thai và các dấu hiệu của độc tính thai bao gồm giảm trọng lượng bào thai và sự xương hóa chậm ở liều độc tính trên con mẹ là 10 mg/kg/ngày, tương ứng với AUC_{không gắn kết} cao gấp ít nhất 7 lần giá trị này ở người. Ở liều 30 mg/kg/ngày, tỷ lệ mắc mới thay đổi nội tạng và xương tăng lên (phù nhẹ, dây rốn ngắn, thóp hơi rộng hơn) và một bào thai cho thấy dị dạng phức tạp bao gồm một loại dị dạng hiếm gặp (cung động mạch chủ kép) ở mức AUC_{không gắn kết} gấp khoảng 10 lần giá trị này ở người ở liều 40 mg và khoảng 25 lần giá trị này ở người ở liều 20 mg. Các liều không có bất kỳ phát hiện nào (liều thấp ở chuột cống, liều cao ở thỏ) cho ra biên an toàn là 4 đến 5 lần đối với AUC_{không gắn kết} dự kiến ở người.

Khi chuột cống được tiếp xúc trong khi mang thai và cho con bú trong nghiên cứu độc tính phát triển tiền và hậu sản, tỷ lệ tử vong con non tăng lên và các tác dụng bất lợi khác (trọng lượng con non thấp hơn, vành tai mở ra muộn hơn) đã được quan sát thấy ở mức cao hơn khoảng 2 hoặc 4 lần AUC_{không gắn kết} được dự kiến ở người lần lượt ở liều 40 mg và 20 mg. Ngoài ra, các con non cho thấy hoạt động vận động tăng nhẹ, nhưng không có thay đổi thần kinh-hành vi nào khác bắt đầu từ mức cao hơn khoảng 2 hoặc 4 lần mức AUC_{không gắn kết} được dự kiến ở người lần lượt ở liều 40 mg và 20 mg. Các liều không có bất kỳ phát hiện nào cho ra biên an toàn là khoảng 2 lần đối với AUC_{không gắn kết} dự kiến ở người đối với liều 20 mg và trong phạm vi trị liệu đối với liều 40 mg.

9.2. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Tóm tắt nguy cơ:

Không có dữ liệu về sự hiện diện của finerenone và các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ ở người, tác động lên trẻ sơ sinh được bú sữa mẹ hoặc tác động của thuốc này lên việc tạo sữa. Trong nghiên cứu độc tính phát triển tiền và hậu sản trên chuột cống, tỷ lệ tử vong con non tăng lên và trọng lượng con non thấp hơn đã được quan sát thấy ở mức cao hơn khoảng 2 lần AUC_{không gắn kết} được dự kiến ở người. Các phát hiện này gợi ý rằng finerenone có mặt trong sữa chuột cống (*xem phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ (9.1) và Dữ liệu*). Khi thuốc có mặt trong sữa động vật, có khả năng thuốc đó cũng hiện diện trong sữa người. Bởi vì

nguy cơ tiềm ẩn với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ do tiếp xúc với Firalta, tránh cho con bú trong khi điều trị và trong 1 ngày sau khi điều trị.



10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

11.1. Quá liều

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, phải tạm dừng điều trị Firalta ngay lập tức. Biểu hiện quá liều có nhiều khả năng xảy ra nhất là tăng kali máu.

11.2. Cách xử trí

Nếu xuất hiện tăng kali máu, cần bắt đầu các điều trị tiêu chuẩn.

Finerenone ít có khả năng có thể được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm tách máu do tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của finerenone là khoảng 90%.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

12.1. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: chất đối kháng aldosterone

Mã số ATC: C03DA05

Cơ chế hoạt động

Finerenone là chất không có cấu trúc steroid, ức chế chọn lọc thụ thể mineralocorticoid (MR) được kích hoạt bởi aldosterone và cortisol và thụ thể này có vai trò trong điều hòa phiên mã gen. Finerenone ngăn chặn sự tái hấp thụ natri qua trung gian MR và hoạt hóa quá mức MR ở cả mô biểu mô (ví dụ như thận) và mô không phải biểu mô (ví dụ như tim và mạch máu). Hoạt hóa quá mức MR được cho là góp phần gây xơ hóa và viêm. Finerenone có hiệu lực và tính chọn lọc cao đối với MR và không có ái lực đáng kể với các thụ thể androgen, progesterone, estrogen, và glucocorticoid.

Dược lực học

Trong FIDELIO-DKD và FIGARO-DKD, là các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đa trung tâm trên bệnh nhân người lớn mắc bệnh thận mạn tính liên quan đến đái tháo đường týp 2, mức giảm tương đối được hiệu chỉnh so với giả dược về tỷ lệ albumin : creatinine trong nước tiểu (UACR) trên bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên dùng finerenone vào Tháng thứ 4 lần lượt là 31% (CI 95% 29-34%) và 32% (CI 95% 30-35%) và duy trì ổn định trong thời gian nghiên cứu.

Trong ARTS DN, một nghiên cứu dò liều pha IIb, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đa trung tâm trên người lớn mắc CKD và T2DM, mức giảm UACR tương đối được hiệu chỉnh theo nhóm giả dược vào Ngày 90 là 25% và 38% trên bệnh nhân được điều trị finerenone lần lượt 10 mg và 20 mg một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân được điều trị Firalta, huyết áp tâm thu trung bình giảm 3 mmHg và huyết áp tâm trương trung bình giảm 1-2 mmHg vào tháng thứ 1 và duy trì ổn định sau đó.

Điện sinh lý tim

Ở liều cao gấp 2 lần liều khuyến cáo được phê duyệt tối đa, finerenone không gây kéo dài khoảng QT đến mức độ có ý nghĩa lâm sàng.

12.2. Đặc tính dược động học

Nồng độ finerenone tăng tỷ lệ thuận trên phạm vi liều từ 1,25 đến 80 mg (0,06 đến 4 lần liều khuyến cáo được phê duyệt tối đa). Trạng thái ổn định của finerenone đạt được sau 2 ngày điều trị ở mức liều khuyến cáo. Trung bình nhân $C_{max,md}$ ở trạng thái ổn định ước tính là 166 $\mu\text{g/L}$ và trung bình nhân $AUC_{\tau,md}$ ở trạng thái ổn định là 718 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/L}$ sau khi cho dùng liều finerenone 20 mg cho bệnh nhân.

Hấp thụ

Finerenone được hấp thụ hoàn toàn sau khi dùng đường uống nhưng trải qua chuyển hóa dẫn đến sinh khả dụng tuyệt đối là 44%. C_{max} của finerenone đạt được trong khoảng từ 0,5 đến 1,25 giờ sau khi dùng liều.

Tác động của thức ăn

Không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng lên AUC của finerenone sau khi dùng cùng với thức ăn giàu chất béo, giàu calo.

Phân phối

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{ss}) của finerenone là 52,6 L. Mức gắn kết với protein huyết tương của finerenone trong điều kiện in vitro là 92%, chủ yếu là với albumin huyết thanh.

Thải trừ

Thời gian bán thải pha cuối của finerenone là khoảng 2 đến 3 giờ, và độ thanh thải trong máu toàn thân là khoảng 25 L/giờ.

Chuyển hóa

Finerenone chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4 (90%) và ở mức độ ít hơn bởi CYP2C8 (10%) thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Bài tiết

Khoảng 80% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu (<1% ở dạng không đổi) và khoảng 20% trong phân (< 0,2% ở dạng không đổi).

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng của độ tuổi (18 đến 86 tuổi), giới tính, chủng tộc/dân tộc (Da trắng, Châu Á, Da đen và người nói tiếng Tây Ban Nha), hoặc cân nặng (54 đến 126 kg) lên dược động học của finerenone.

Suy giảm chức năng thận

Không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về các giá trị AUC hoặc C_{max} của finerenone trên bệnh nhân có eGFR 15 đến < 90 mL/phút/1,73m² so với eGFR $\geq$ 90 mL/phút/1,73 m². Để biết khuyến cáo về liều lượng dựa trên mức eGFR và kali huyết thanh xem phần CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG.

Suy giảm chức năng gan

Không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng lên mức tiếp xúc finerenone trên bệnh nhân xơ gan bị suy giảm chức năng gan nhẹ (Child Pugh A).

AUC trung bình của finerenone tăng 38% và C_{max} không đổi ở bệnh nhân xơ gan bị suy giảm chức năng gan trung bình (Child Pugh B) so với các đối tượng đối chứng khỏe mạnh.



Tác động của suy giảm chức năng gan nặng (Child Pugh C) lên mức tiếp xúc finerenone chưa được nghiên cứu.

Các nghiên cứu tương tác thuốc

Các nghiên cứu lâm sàng và phương pháp dựa trên mô hình

Chất ức chế CYP3A mạnh: Sử dụng đồng thời itraconazole (chất ức chế CYP3A4 mạnh) được dự đoán sẽ làm tăng AUC của finerenone thêm >400%.

Chất ức chế CYP3A trung bình: Sử dụng đồng thời erythromycin (chất ức chế CYP3A4 trung bình) làm tăng AUC và C_{max} trung bình của finerenone lần lượt thêm 248% và 88%. Sử dụng đồng thời verapamil (chất ức chế CYP3A4 trung bình) làm tăng AUC và C_{max} trung bình của finerenone lần lượt thêm 170% và 122%.

Chất ức chế CYP3A yếu: Sử dụng đồng thời amiodarone (chất ức chế CYP3A4 yếu) làm tăng AUC của finerenone thêm 21%.

Các chất cảm ứng CYP3A mạnh hoặc trung bình: Sử dụng đồng thời efavirenz (chất cảm ứng CYP3A4 trung bình) và rifampicin (chất cảm ứng CYP3A4 mạnh) được dự đoán làm giảm AUC của finerenone lần lượt 80% và 90%.

Cơ chất của CYP3A4: Sử dụng đồng thời nhiều liều finerenone 40 mg một lần mỗi ngày với midazolam (cơ chất CYP3A4 nhạy cảm) làm tăng AUC trung bình của finerenone thêm 31% và không có tác động lên C_{max} . Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của midazolam khi sử dụng đồng thời với nhiều liều finerenone 20 mg một lần mỗi ngày.

Cơ chất của CYP2C8: Sử dụng đồng thời nhiều liều finerenone 40 mg một lần mỗi ngày với repaglinide (cơ chất CYP2C8 nhạy cảm) làm tăng AUC và C_{max} trung bình của repaglinide lần lượt thêm 59% và 30%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của repaglinide khi sử dụng đồng thời với nhiều liều finerenone 20 mg một lần mỗi ngày.

Thuốc khác: Không quan sát thấy hay dự đoán có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của các thuốc sau đây khi sử dụng đồng thời với finerenone: S-warfarin (cơ chất CYP2C9), digoxin (cơ chất P-gp) và rosuvastatin (cơ chất BCRP và OATP). Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của finerenone khi sử dụng đồng thời với gemfibrozil (chất ức chế CYP2C8 mạnh).

12.3. Độc tính học phi lâm sàng

Tính sinh ung thư, tính sinh đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Finerenone không có độc tính di truyền trong thử nghiệm đột biến ngược trên vi khuẩn in vitro (Ames), thử nghiệm bất thường nhiễm sắc thể in vitro trên tế bào V79 của chuột hamster Trung Quốc và thử nghiệm vi nhân in vivo trên chuột nhắt.

Trong các nghiên cứu về tính sinh ung thư trong 2 năm, finerenone không cho thấy mức tăng có ý nghĩa thống kê về đáp ứng khối u ở chuột cống Wistar hay chuột nhắt CD1. Ở chuột nhắt đực, u tuyến tế bào Leydig tăng về mặt số lượng khi dùng liều tương đương gấp 10 lần AUC không gắn kết ở người và không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Finerenone không làm suy giảm khả năng sinh sản ở chuột cống đực nhưng làm giảm khả năng sinh sản ở chuột cống cái ở mức gấp 9 lần AUC so với mức tiếp xúc tối đa ở người.

12.4. Hiệu lực và tính an toàn trên lâm sàng

Bệnh thận mạn liên quan đến đái tháo đường típ 2

Các nghiên cứu FIDELIO-DKD (NCT: 02540993) và FIGARO-DKD (NCT: 02545049) là các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đa trung tâm trên bệnh nhân người lớn mắc bệnh thận mạn tính) liên quan đến đái tháo đường type 2. Trong nghiên cứu FIDELIO-DKD, bệnh nhân cần có UACR từ 30 đến < 300 mg/g, eGFR 25 đến < 60 mL/phút/1,73 m² và bệnh võng mạc do đái tháo đường, hoặc UACR ≥ 300 mg/g và eGFR từ 25 đến < 75 mL/phút/1,73 m² để đủ điều kiện thu nhận. Trong nghiên cứu FIGARO-DKD, bệnh nhân cần có UACR từ 30 mg/g đến < 300 mg/g và eGFR từ 25 đến 90 mL/phút/1,73m², hoặc UACR ≥ 300 mg/g và eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73m².

Cả hai thử nghiệm đều loại trừ bệnh nhân đã biết mắc bệnh thận đáng kể không do đái tháo đường. Tất cả bệnh nhân cần phải có mức kali huyết thanh ≤ 4,8 mEq/L tại thời điểm sàng lọc và sử dụng điều trị nền theo phác đồ chuẩn, là các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEi) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) ở mức liều tối đa trên nhãn mà bệnh nhân có thể dung nạp được. Bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng là suy tim mạn tính phân suất tống máu giảm và triệu chứng dai dẳng (phân loại II đến IV theo Hiệp hội Tim mạch New York) bị loại trừ. Liều khởi đầu của Firalta dựa trên eGFR lúc sàng lọc (10 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có eGFR từ 25 đến < 60 mL/phút/1,73 m² và 20 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m²). Liều Firalta có thể được điều chỉnh trong nghiên cứu, với liều đích là 20 mg mỗi ngày.

Mục tiêu chính của nghiên cứu FIDELIO-DKD là để xác định xem Firalta có làm giảm tỷ lệ mắc mới tình trạng giảm kéo dài eGFR ≥ 40%, suy thận (được định nghĩa là lọc máu dài hạn, ghép thận hoặc giảm kéo dài mức eGFR xuống < 15 mL/phút/1,73 m²) hoặc tử vong do nguyên nhân thận. Kết cục phụ là biến cố gộp của thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên các biến cố tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim. Mục tiêu chính của nghiên cứu FIGARO-DKD là nhằm xác định xem Firalta có làm giảm thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên các biến cố tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim. Kết cục phụ là biến cố gộp của thời gian đến khi xảy ra suy thận, giảm kéo dài eGFR 40% trở lên so với thời điểm ban đầu trong ít nhất 4 tuần, hoặc tử vong do nguyên nhân thận.

Trong nghiên cứu FIDELIO-DKD, tổng cộng 5674 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để sử dụng Firalta (N=2833) hoặc giả dược (N=2841) và được theo dõi với thời gian trung vị là 2,6 năm. Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 66 tuổi và 70% bệnh nhân là nam giới. Quần thể thử nghiệm toàn cầu này gồm 63% Người da trắng, 25% Người châu Á và 5% Người da đen. Tại thời điểm ban đầu, eGFR trung bình là 44 mL/phút/1,73m²; với 55% bệnh nhân có eGFR < 45 mL/phút/1,73m². Tỷ lệ albumin : creatinine trong nước tiểu (UACR) trung vị là 852 mg/g, nồng độ trung bình của hemoglobin A1c (HbA1c) glycat hóa là 7,7%, và huyết áp trung bình là 138/76 mmHg. Khoảng 46% bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch xơ vữa động mạch và 8% có tiền sử suy tim. Ở thời điểm ban đầu, 99,8% bệnh nhân được điều trị bằng ACEi hoặc ARB. Khoảng 97% đang dùng thuốc chống đái tháo đường (insulin [64,1%], biguanides [44%], chất đồng vận thụ thể peptide-1 giống glucagon [GLP-1] [7%], chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucose 2 [SGLT2] [5%]), 74% dùng statin và 57% dùng thuốc kháng tiểu cầu.

Trong nghiên cứu FIGARO-DKD, tổng cộng 7352 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để sử dụng Firalta (N=3686) hoặc giả dược (N=3666), và được theo dõi trong 3,4 năm. So với nghiên cứu FIDELIO-DKD, eGFR tại thời điểm ban đầu cao hơn trong nghiên cứu FIGARO-DKD (eGFR trung bình 68, với 62% bệnh nhân có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m²) và UACR trung vị thấp hơn

(308 mg/g). Ngoài ra, các đặc điểm ban đầu của bệnh nhân và trị liệu nền tương tự nhau trong hai thử nghiệm.

Trong nghiên cứu FIDELIO-DKD, Firlalta làm giảm tỷ lệ mắc mới của biến cố gộp chính là giảm kéo dài eGFR $\geq 40\%$, suy thận hoặc tử vong do nguyên nhân thận (HR 0,82, CI 95% 0,73-0,93, $p=0,001$) như nêu trong Bảng 5 và Hình 1. Hiệu quả điều trị đã phản ánh mức giảm về cả tình trạng giảm kéo dài eGFR $\geq 40\%$ và tiến triển thành suy thận. Có một vài ca tử vong do nguyên nhân thận trong thời gian thử nghiệm. Firlalta cũng làm giảm tỷ lệ mắc mới của tiêu chí đánh giá tổng hợp phụ là tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện do suy tim (HR 0,86, CI 95% 0,75-0,99, $p=0,034$) như nêu trong Bảng 5 và Hình 3. Hiệu quả điều trị đã phản ánh mức giảm về tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và nhập viện do suy tim. Hiệu quả điều trị lên các biến cố gộp chính và phụ nhìn chung nhất quán giữa các phân nhóm phụ.

Trong nghiên cứu FIGARO-DKD, Firlalta làm giảm tỷ lệ mắc mới của biến cố gộp chính là tử vong nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện do suy tim (HR 0,87, CI 95% 0,76-0,98, $p=0,026$) như nêu trong Bảng 5 và Hình 4. Hiệu quả điều trị chủ yếu là do tác động lên tỷ lệ nhập viện do suy tim, mặc dù tử vong nguyên nhân tim mạch cũng góp phần vào hiệu quả điều trị. Hiệu quả điều trị cho tiêu chí đánh giá tổng hợp chính nhìn chung là nhất quán giữa các phân nhóm phụ, bao gồm bệnh nhân có hoặc không có sẵn bệnh tim mạch. Kết quả cho tiêu chí đánh giá tổng hợp về thận được trình bày trong Bảng 5 và Hình 2.



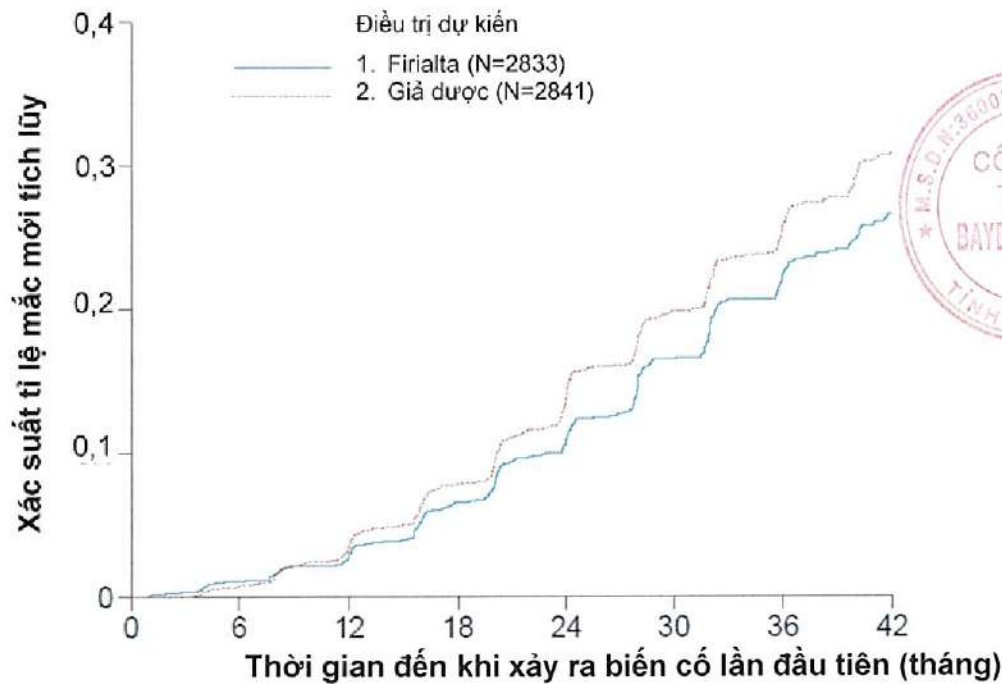
Bảng 5: Phân tích các kết cục chính và phụ về thời gian đến khi xảy ra biến cố (và các thành phần riêng lẻ của các tiêu chí này) trong nghiên cứu pha 3 FIDELIO-DKD và FIGARO-DKD

	FIDELIO DKD				FIGARO DKD			
	Firialta N=2833	Giả dược N=2841	Hiệu quả điều trị Firialta/giả dược		Firialta N=3686	Giả dược N=3666	Hiệu quả điều trị Firialta/giả dược	
Kết cục thời gian đến khi xảy ra biến cố:	Tỷ suất biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ suất biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	Giá trị p	Tỷ suất biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ suất biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	Giá trị p
Biến cố gộp của suy thận, giảm kéo dài eGFR ≥40% hoặc tử vong do nguyên nhân thận	7,6	9,1	0,82 [0,73; 0,93]	0,001	3,2	3,6	0,87 [0,76; 1,01]	-
Suy thận	3,0	3,4	0,87 [0,72; 1,05]	-	0,4	0,5	0,72 [0,49; 1,05]	-
Giảm kéo dài eGFR ≥40%	7,2	8,7	0,81 [0,72; 0,92]	-	3,1	3,5	0,87 [0,75; >1,00]	-
Tử vong do bệnh thận	-	-	-	-	-	-	-	-
Biến cố gộp của tử vong do nguyên nhân Cv, MI không gây tử vong, đột quy không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim	5,1	5,9	0,86 [0,75; 0,99]	0,034	3,9	4,5	0,87 [0,76; 0,98]	0,026
Tử vong do nguyên nhân Cv	1,7	2,0	0,86 [0,68; 1,08]	-	1,6	1,8	0,90 [0,73; 1,08]	-
MI không gây tử vong	0,9	1,2	0,80 [0,58; 1,09]	-	0,9	0,8	0,99 [0,76; 1,32]	-
Đột quy không gây tử vong	1,2	1,2	1,03 [0,76; 1,38]	-	0,9	0,9	0,97 [0,74; 1,26]	-
Nhập viện do suy tim	1,9	2,2	0,86 [0,68; 1,08]	-	1,0	1,4	0,71 [0,56; 0,90]	-

Giá trị p: giá trị p hai phía từ kiểm định logrank phân tầng
 CI = khoảng tin cậy. CV = tim mạch. eGFR = tốc độ lọc cầu thận ước tính. MI = nhồi máu cơ tim. N = số đối tượng, n = số đối tượng có biến cố, pt-yr = bệnh nhân năm.
 LƯU Ý: Thời gian đến khi có biến cố đầu tiên được phân tích bằng mô hình nguy cơ tỷ lệ thuận Cox. Với bệnh nhân có nhiều biến cố, chỉ có biến cố đầu tiên được góp phần vào tiêu chí đánh giá tổng hợp. Tổng của số các biến cố đầu tiên cho các thành phần riêng lẻ không công lại thành số biến cố của tiêu chí đánh giá tổng hợp.



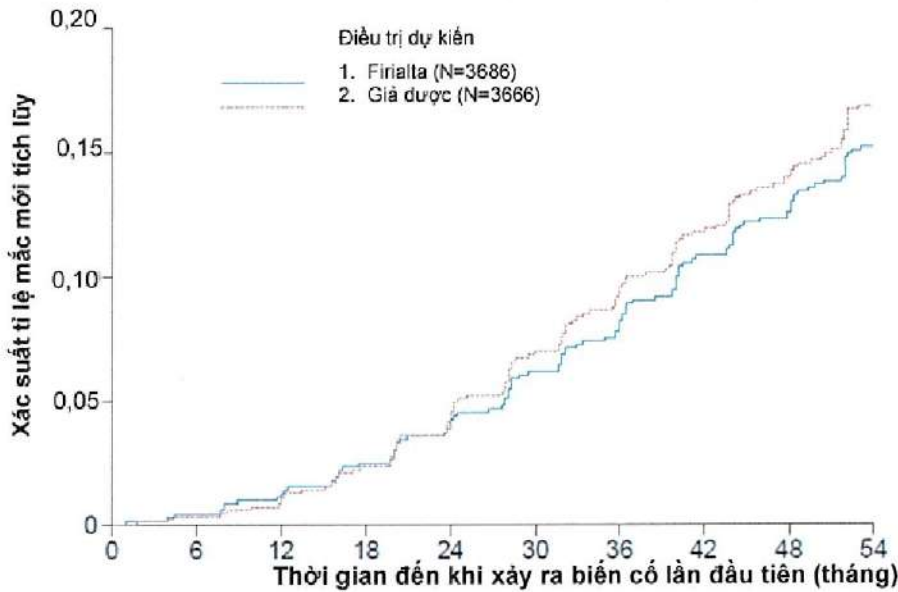
Hình 1: Thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên biến cố suy thận, giảm kéo dài eGFR $\geq 40\%$ so với thời điểm ban đầu, hoặc tử vong do bệnh thận trong nghiên cứu FIDELIO-DKD



Số bệnh nhân có nguy cơ

Firlalta	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441
Giả dược	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453

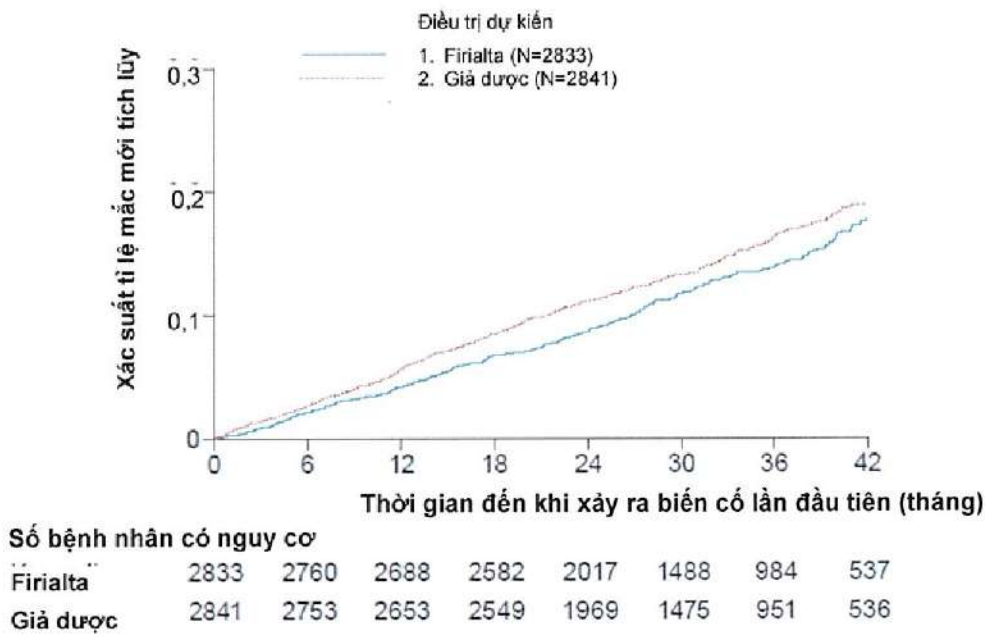
Hình 2: Thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên biến cố suy thận, giảm eGFR $\geq 40\%$ so với thời điểm ban đầu kéo dài, hoặc tử vong do nguyên nhân thận trong nghiên cứu FIGARO-DKD



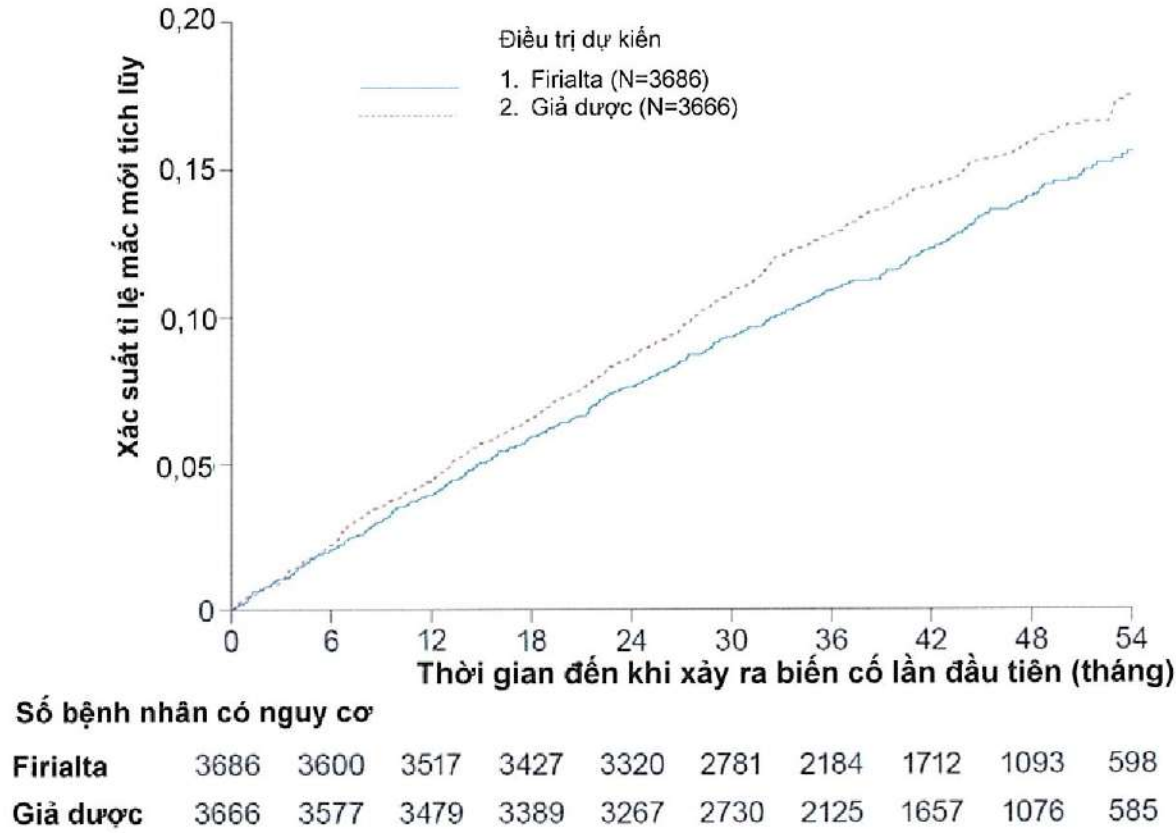
Số bệnh nhân có nguy cơ

Firlalta	3686	3550	3445	3301	3131	2540	1940	1481	908	480
Giả dược	3666	3546	3436	3282	3096	2507	1933	1443	907	485

Hình 3: Thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên biến cố tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim trong nghiên cứu FIDELIO-DKD



Hình 4: Thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên biến cố tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim trong nghiên cứu FIGARO-DKD



Suy tim (LVEF $\geq 40\%$)

FINEARTS-HF (NCT: 04435626) một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, đa trung tâm trên bệnh nhân người lớn bị suy tim (phân độ New York Heart Association [NYHA] II–IV) và phân suất tống máu thất trái (LVEF) được ghi nhận $\geq 40\%$. Bệnh nhân cần có eGFR ≥ 25 mL/phút/1,73m² và kali huyết thanh $\leq 5,0$ mEq/L lúc sàng lọc và phân nhóm ngẫu nhiên và đang dùng điều trị nội khoa nền cho suy tim, bao gồm thuốc lợi tiểu. Tiêu chí đánh giá chính là biến cố gộp của tử vong do nguyên nhân tim mạch (CV) và tổng số biến cố suy tim (lần đầu và tái phát) bao gồm nhập viện do suy tim và thăm khám khẩn cấp do suy tim.

Trong nghiên cứu FINEARTS-HF, 6001 bệnh nhân đã được phân tích; 3003 được phân nhóm ngẫu nhiên để sử dụng Firalta và 2998 được phân nhóm ngẫu nhiên để sử dụng giả dược và được theo dõi với thời gian trung vị là 2,7 năm. Nghiên cứu bao gồm 3247 (54%) bệnh nhân có biến cố suy tim trong vòng 3 tháng qua, bao gồm 1219 (20%) bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên trong khi nhập viện hoặc trong vòng 7 ngày kể từ biến cố suy tim. Bệnh nhân có eGFR ≥ 25 đến <60 mL/phút/1,73m² bắt đầu dùng Firalta 10 mg và bệnh nhân có eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73m² bắt đầu với Firalta 20 mg, và cả hai nhóm được tăng dần liều đến liều đích lần lượt là Firalta 20 mg và 40 mg. Vào tháng thứ 6, khoảng 65% bệnh nhân đã đạt đến liều mục tiêu. Quần thể thử nghiệm gồm 79% Người da trắng, 17% Người châu Á và 1,5% Người da đen. Tuổi trung bình vào lúc thu nhận là 72 tuổi và 46% bệnh nhân là nữ giới. Tại thời điểm ban đầu, LVEF trung bình là 53%, với 64% bệnh nhân có LVEF $\geq 50\%$, và lần lượt 69% và 30% bệnh nhân có phân độ NYHA II và III. Huyết áp trung bình là 129/75 mmHg và chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình là 30 kg/m². NT-proBNP trung vị là 1041 pg/mL, eGFR trung bình là 62 mL/phút/1,73m² với 48% bệnh nhân có eGFR < 60 mL/phút/1,73m². Rung nhĩ thể hiện trên ECG sàng lọc/ban đầu trên 38% bệnh nhân và 41% bị đái tháo đường. Đa số bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu vòng (87%), một chất ức chế men chuyển angiotensin (ACEi) hoặc chất chặn thụ thể angiotensin (ARB) (79%), hoặc một chất ức chế neprilysin của thụ thể angiotensin (ARNI) (9%), và 14% dùng chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2).

Firalta làm giảm nguy cơ của tiêu chí đánh giá tổng hợp chính so với giả dược (Nguy cơ tương đối [RR] 0,84, CI 95% 0,74-0,95, $p=0,007$). Xem Bảng 6 và Hình 5 dưới đây. Các đường cong đồ thị biến cố của nhóm Firalta và giả dược sớm tách nhau và tiếp tục phân tách trong suốt thời gian nghiên cứu, xem Hình 5 dưới đây. Firalta làm giảm nguy cơ của tiêu chí đánh giá phụ về tổng số biến cố suy tim (nhập viện vì HF hoặc thăm khám khẩn cấp vì HF) so với giả dược (RR 0,82, CI 95% 0,71-0,94, $p=0,006$). Hiệu quả điều trị với tiêu chí đánh giá chính nhất quán trên tất cả các phân nhóm phụ được xác định trước, bao gồm giới tính, LVEF, phân độ NYHA, eGFR, thời gian kể từ biến cố suy tim gần nhất, liệu pháp ức chế SGLT2, và tình trạng đái tháo đường.

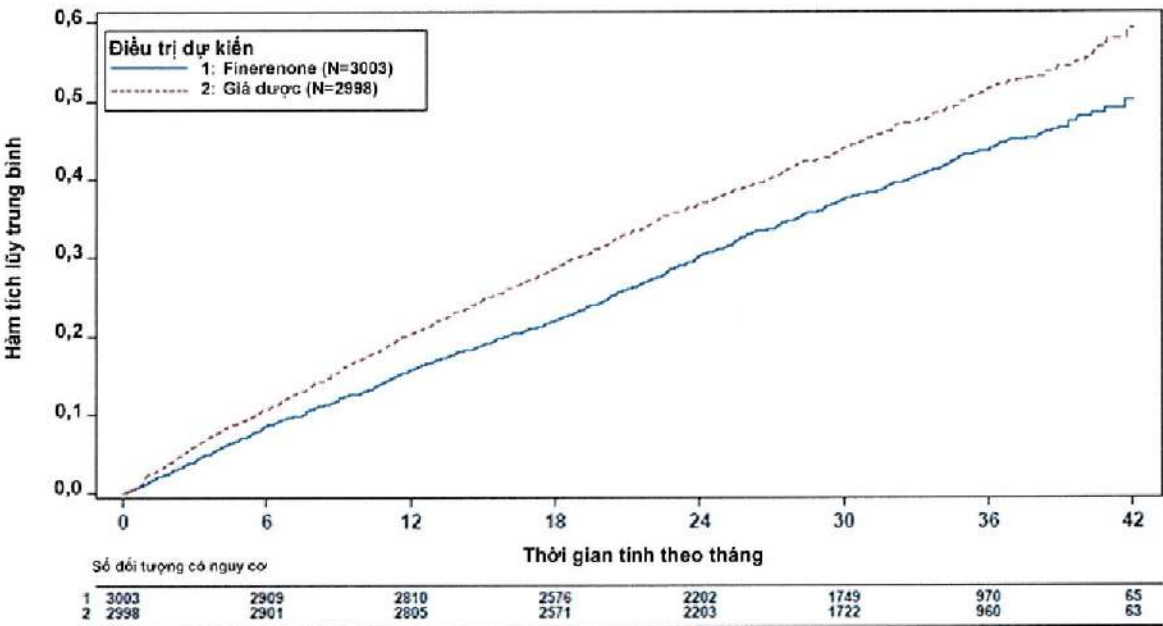


Bảng 6: Phân tích kết cục chính (và các kết cục thành phần) và kết cục phụ trong nghiên cứu pha 3 FINEARTS-HF

	FINEARTS-HF					
	Firialta 10 hoặc 20 hoặc 40 mg OD N=3003		Giả dược N=2998		Hiệu quả điều trị Firialta so với giả dược	
Kết cục chính và các kết cục thành phần:	Giá trị	Tỷ suất biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Giá trị	Tỷ suất biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số hoặc chênh lệch (CI 95%)	Giá trị p
Kết cục chính bao gồm biến cố gộp tử vong do nguyên nhân tim mạch và tổng biến cố suy tim – E (n; %)	1083 (624; 20,8%)	14,9	1283 (719; 24,0%)	17,7	RR 0,84 (0,74; 0,95)	0,007
Tổng số biến cố HF – E (n; %)*	842 (479; 16,0%)	11,6	1024 (573; 19,1%)	14,1	RR 0,82 (0,71; 0,94)	0,006
Tử vong do nguyên nhân tim mạch – n (%)	242 (8,1%)	3,3	260 (8,7%)	3,6	HR 0,93 (0,78; 1,11)	-

E = tổng số biến cố; n = số bệnh nhân có một biến cố; RR = tỷ số tỷ lệ; HR = tỷ số nguy cơ; HF = Suy tim; CV = Tim mạch. *Tổng số biến cố HF (nhập viện vì HF hoặc thăm khám khẩn cấp vì HF) là một tiêu chí đánh giá phụ được xác định trước.

Hình 5: Các hàm tích lũy trung bình cho kết cục gộp chính gồm tử vong do nguyên nhân tim mạch và tổng số biến cố HF trong nghiên cứu pha 3 FINEARTS-HF





13. HẠN SỬ DỤNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Firialta (Finerenone 10 mg):

Hộp 1 vỉ x 14 viên nén bao phim; Vỉ PVC/PVDC trong suốt không màu, được ép kín bằng lá nhôm.

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim; Vỉ PVC/PVDC trong suốt không màu, được ép kín bằng lá nhôm.

Firialta (Finerenone 20 mg):

Hộp 1 vỉ x 14 viên nén bao phim; Vỉ PVC/PVDC trong suốt không màu, được ép kín bằng lá nhôm.

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim; Vỉ PVC/PVDC trong suốt không màu, được ép kín bằng lá nhôm.

16. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất

17. NHÀ SẢN XUẤT

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Đức

Ngày phê duyệt văn bản:

Firialta/US/25112025/PI VN01